

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Baloxavir marboxil (Xofluza®)*

Roche Pharma AG

## **Modul 4 A**

*Behandlung einer unkomplizierten Influenza bei  
Patienten ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>15</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 16        |
| 4.2 Methodik.....   | 27        |
| 4.2.1 Fragestellung.....  | 27        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....  | 29        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....  | 31        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 32        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....   | 32        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....  | 33        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 34        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....   | 35        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 36        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....  | 38        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien.....                                  | 38        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....   | 39        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 44        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....  | 46        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....  | 47        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....   | 55        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....   | 57        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 57        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                          | 57        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 57        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....  | 59        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 61        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 62        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                   | 62        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63        |



|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.2.1   | Studiendesign und Studienpopulationen .....  | 63  |
| 4.3.1.2.2   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....   | 83  |
| 4.3.1.3     | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....  | 85  |
| 4.3.1.3.1   | Endpunkte - RCT .....  | 86  |
| 4.3.1.3.1.1 | Morbidität – RCT .....   | 89  |
| 4.3.1.3.1.2 | Verträglichkeit - RCT .....  | 151 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....  | 165 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....   | 190 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....  | 193 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....                        | 193 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....                 | 193 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....  | 193 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....  | 194 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 194 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 196 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...                             | 196 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 197 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....        | 197 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                             | 197 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                 | 198 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                  | 198 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....                          | 199 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....          | 200 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....  | 200 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                              | 200 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....  | 201 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....  | 201 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....  | 201 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....   | 202 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                                 | 202 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                       | 203 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 203 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....       | 207 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht ..... | 222 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                       | 222 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....  | 222 |

|  |            |
|--|------------|
| 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....  | 223        |
| 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 223        |
| 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....  | 223        |
| 4.6 Referenzliste.....   | 224        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategie – bibliographische Literaturrecherche .....</b>  | <b>229</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien - Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>  | <b>232</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> | <b>235</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            | <b>236</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  | <b>242</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   | <b>280</b> |
| <b>Anhang 4-G Ergänzende Analysen.....</b>   | <b>301</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen anhand des PICO-Schemas .....                                       | 17           |
| Tabelle 4-2: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln anhand des PICO-Schemas ..... | 18           |
| Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen .....            | 19           |
| Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit aus JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen.....        | 23           |
| Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für CAPSTONE-2 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.....           | 25           |
| Tabelle 4-6: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen .....   | 30           |
| Tabelle 4-7: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.....                          | 31           |
| Tabelle 4-8: Subgruppen in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1, CAPSTONE-2.....   | 48           |
| Tabelle 4-9: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die Studie JapicCTI-153090 .....   | 52           |
| Tabelle 4-10: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die Studie CAPSTONE-1 .....   | 53           |
| Tabelle 4-11: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die Studie CAPSTONE-2 .....   | 54           |
| Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Baloxavir .   | 58           |
| Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Baloxavir .....  | 59           |
| Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Baloxavir.....   | 61           |
| Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Baloxavir .....  | 62           |
| Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit Baloxavir .....   | 63           |
| Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Baloxavir.....   | 64           |
| Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Baloxavir .....  | 67           |
| Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studien- und Analysepopulationen – RCT JapicCTI-153090 mit Baloxavir.....   | 70           |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CAPSTONE-1 mit Baloxavir .....  | 71  |
| Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CAPSTONE-2 mit Baloxavir .....  | 74  |
| Tabelle 4-22: Vergleich Virus-Subtypen in den Studienpopulationen und Deutschland .....   | 83  |
| Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Baloxavir .....   | 84  |
| Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Baloxavir.....   | 85  |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) .....  | 89  |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) in RCT mit Baloxavir.....  | 90  |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) aus RCT mit Baloxavir.....  | 91  |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv).....   | 95  |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv) in RCT mit Baloxavir.....  | 96  |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv) aus RCT mit Baloxavir.....  | 96  |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv) .....                                      | 108 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv) in RCT mit Baloxavir ..... | 110 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir .....                  | 111 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF).....  | 117 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 118 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 119 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) .....  | 123 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 124 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) aus RCT mit Baloxavir .....   | 125 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC) .....   | 128 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC) in RCT mit Baloxavir .....                                | 129 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC) aus RCT mit Baloxavir .....  | 129 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) .....   | 132 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D-VAS“ in RCT mit Baloxavir .....   | 133 |
| Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für „EQ-5D-VAS“ in RCT mit Baloxavir .....  | 133 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10) aus RCT mit Baloxavir .....  | 134 |
| Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) .....   | 139 |
| Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) in RCT mit Baloxavir .....      | 140 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) aus RCT mit Baloxavir .....                              | 141 |
| Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) .....                                      | 144 |
| Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) in RCT mit Baloxavir ..... | 145 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) aus RCT mit Baloxavir .....                         | 145 |
| Tabelle 4-53: Einsatz der Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol in den Analysepopulationen .....   | 150 |
| Tabelle 4-54: Operationalisierung von Verträglichkeit - aus RCT mit Baloxavir .....  | 151 |
| Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit Baloxavir .....   | 153 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus JapicCTI-153090 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation .....  | 153 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation .....   | 154 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation .....   | 155 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE bei mehr als 10 % der Patienten aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir .....   | 156 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir .....              | 157 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir .....              | 157 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse: AESI) aus JapicCTI-153090 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation .....     | 161 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse: AESI) aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation .....          | 161 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse: AESI) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation .....          | 162 |
| Tabelle 4-65: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus JapicCTI-153090 .....   | 167 |
| Tabelle 4-66: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus CAPSTONE-1 .  | 167 |
| Tabelle 4-67: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus CAPSTONE-2 .  | 168 |
| Tabelle 4-68: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zu-fallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für JapicCTI-153090..... | 169 |
| Tabelle 4-69: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zu-fallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für CAPSTONE-1 .....     | 170 |
| Tabelle 4-70: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für CAPSTONE-2 .....      | 171 |
| Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für JapicCTI-153090 .....   | 174 |
| Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CAPSTONE-1 .....  | 176 |
| Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CAPSTONE-2 (Subgruppe 1-11).....  | 180 |
| Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CAPSTONE-2 (Subgruppe 12-21).....   | 184 |
| Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....   | 194 |
| Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                  | 194 |
| Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 195 |
| Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....  | 195 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....   | 195 |
| Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....  | 198 |
| Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 198 |
| Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 198 |
| Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 199 |
| Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....   | 201 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 201 |
| Tabelle 4-86: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko .          | 209 |
| Tabelle 4-87: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit aus JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko ..... | 213 |
| Tabelle 4-88: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für CAPSTONE-2 für Patienten ab 12 Jahren mit Influenza und erhöhtem Risiko für Komplikationen .....               | 217 |
| Tabelle 4-89: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit aus CAPSTONE-2.....   | 219 |
| Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 222 |
| Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JapicCTI-153090 (1518T0821).....   | 242 |
| Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAPSTONE-1 (NCT02954354, 1601T0831, TrialTroveID-276009).....  | 253 |
| Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAPSTONE-2 (1602T0832, EudraCT Number: 2016-002688-32, NCT02949011).....   | 266 |
| Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JapicCTI-153090.....  | 281 |
| Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien CAPSTONE-1.....  | 284 |
| Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien CAPSTONE-2.....  | 287 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Baloxavir .....                    | 60           |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) (JapicCTI-153090 mit Baloxavir) .....                             | 92           |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....                                  | 92           |
| Abbildung 4: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....                                 | 93           |
| Abbildung 5: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Husten (JapicCTI-153090 mit Baloxavir) .....                          | 98           |
| Abbildung 6: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Halsschmerzen (JapicCTI -153090 mit Baloxavir) .....                  | 98           |
| Abbildung 7: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Kopfschmerzen (JapicCTI -153090 mit Baloxavir) .....                  | 99           |
| Abbildung 8: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom nasale Kongestion (JapicCTI -153090 mit Baloxavir) .....              | 99           |
| Abbildung 9: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom, Fieber oder Schüttelfrost (JapicCTI -153090 mit Baloxavir) .....     | 100          |
| Abbildung 10: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom, Muskel- oder Gelenkschmerzen (JapicCTI -153090 mit Baloxavir) ..... | 100          |
| Abbildung 11: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom, Müdigkeit (JapicCTI -153090 mit Baloxavir) .....                    | 101          |
| Abbildung 12: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Husten (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....                              | 101          |
| Abbildung 13: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Halsschmerzen (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....                       | 102          |
| Abbildung 14: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Kopfschmerzen (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....                       | 102          |
| Abbildung 15: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom nasale Kongestion (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....                   | 103          |
| Abbildung 16: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom, Fieber oder Schüttelfrost (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....          | 103          |
| Abbildung 17: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom, Muskel- oder Gelenkschmerzen (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....       | 104          |
| Abbildung 18: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Müdigkeit (CAPSTONE-1 mit Baloxavir) .....                           | 104          |
| Abbildung 19: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Husten aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....      | 105          |



|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 20: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Halsschmerzen aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....                | 105 |
| Abbildung 21: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Kopfschmerzen aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....                | 105 |
| Abbildung 22: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom nasale Kongestion aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....            | 106 |
| Abbildung 23: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Fieber oder Schüttelfrost aus RCT; Baloxavir versus Placebo.....     | 106 |
| Abbildung 24: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Muskel- oder Gelenkschmerzen aus RCT; Baloxavir versus Placebo ..... | 106 |
| Abbildung 25: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv), Symptom Müdigkeit aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....                    | 106 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) (CAPSTONE-2 mit Baloxavir).....     | 112 |
| Abbildung 27: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv), Symptom Husten (CAPSTONE-2 mit Baloxavir) .....  | 112 |
| Abbildung 28: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv), Symptom Halsschmerzen (CAPSTONE-2 mit Baloxavir) .....                                     | 113 |
| Abbildung 29: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv), Symptom Kopfschmerzen (CAPSTONE-2 mit Baloxavir) .....                                     | 113 |
| Abbildung 30: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv), Symptom nasale Kongestion (CAPSTONE-2 mit Baloxavir) .....                                 | 114 |
| Abbildung 31: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv), Symptom Fieber oder Schüttelfrost (CAPSTONE-2 mit Baloxavir).....                          | 114 |
| Abbildung 32: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv), Symptom Muskel- oder Gelenkschmerzen (CAPSTONE-2 mit Baloxavir) .....                      | 115 |
| Abbildung 33: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS_indiv), Symptom Müdigkeit (CAPSTONE-2 mit Baloxavir) .....   | 115 |
| Abbildung 34: „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus JapicCTI-153090 mit Baloxavir .....   | 119 |
| Abbildung 35: „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir .....  | 120 |
| Abbildung 36: „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir .....  | 120 |
| Abbildung 37: Meta-Analyse für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....  | 121 |
| Abbildung 38: Meta-Analyse für „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC), Jegliche Komplikation aus RCT; Baloxavir versus Placebo.....                             | 131 |

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 39: Meta-Analyse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10), 24 h aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....   | 135 |
| Abbildung 40: Meta-Analyse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10), 120 h aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....  | 136 |
| Abbildung 41: Meta-Analyse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10), 336 h aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....  | 136 |
| Abbildung 42: „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir .....   | 142 |
| Abbildung 43: „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir .....   | 142 |
| Abbildung 44: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 24 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....  | 147 |
| Abbildung 45: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 48 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....  | 147 |
| Abbildung 46: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 120 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo ..... | 147 |
| Abbildung 47: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 192 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo ..... | 148 |
| Abbildung 48: Meta-Analyse für „generelle Verträglichkeit“ Patienten mit UE aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....   | 156 |
| Abbildung 49: Meta-Analyse für „spezifische Verträglichkeit“ Patienten mit dem AESI „hepatische Erkrankungen“ aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....                       | 163 |
| Abbildung 50: Meta-Analyse für „spezifische Verträglichkeit“ Patienten mit dem AESI „neuropsychiatrische Erkrankungen“ aus RCT; Baloxavir versus Placebo .....              | 163 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| $\alpha$         | Alpha  |
| %                | Prozent  |
| AESI             | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse   |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittelnutzenverordnung   |
| APAC             | Länder Asien-Pazifik-Raum  |
| ARR              | Absolute Risikoreduktion   |
| BMI              | Body-Mass-Index  |
| BTTP             | Body temperature at each time point (Körpertemperatur zu jedem Zeitpunkt)  |
| CBCSS            | Change from baseline in composite symptom score at each time point (Änderung des Symptom-Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt)                              |
| CBVT             | Change from baseline in the influenza virus titer (Änderung von Virustiter gegenüber dem Ausgangswert)   |
| CBVTR            | Change from baseline in virus titer and in the amount of virus RNA (RT-PCR) at each time point (Änderung von Virustiter und Virus-RNA zu jedem Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert) |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials   |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events   |
| d                | Day (Tag)  |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation  |
| eCRF             | Electronic case report form (Elektronischer Erhebungsbogen, hier: Elektronisches Patiententagebuch)  |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |
| EMA              | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)   |
| ePRO             | Electronic patient-reported outcome (Elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte)  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GCP              | Good clinical practice (Gute Klinische Praxis)   |
| HR               | Hazard Ratio   |
| $I^2$            | Interaktionsterm   |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| IIRC             | Incidence of influenza-related complications (Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen)  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| IRT              | Interactive Response Technology   |
| ITTI             | Intention to treat (Infected)   |
| IWRS             | Interactive Web Response System   |
| kg               | Kilogramm   |
| KG               | Körpergewicht   |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| Max              | Maximum   |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)                               |
| mg               | Milligramm  |
| MID              | Minimal important difference (minimal relevante Änderung)   |
| Min              | Minimum   |
| ml               | Milliliter  |
| MMRM             | Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)   |
| n.d.             | Nicht durchgeführt  |
| n.e.             | Nicht erhoben   |
| n.i.             | Nicht interpretierbar   |
| NA               | Nicht schätzbar   |
| NE               | Nicht schätzbar   |
| OR               | Odds Ratio  |
| PPIV             | Proportion of patients positive for influenza virus titer at each time point (Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter zu jedem Zeitpunkt) |
| PPS              | Per Protocol Set (Per-Protokoll-Set)  |
| PPSA             | Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung   |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA   |
| RCT              | Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)  |
| rHR              | Reverse Hazard Ratio  |
| RIDT             | Rapid Influenza Diagnostic Test   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| RNA              | Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)  |
| RR               | Relatives Risiko   |
| rRR              | Reverses relatives Risiko  |
| RT-PCR           | Reverse Transcriptase Polymerase Chain reaction (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)  |
| SAP              | Statistischer Analyseplan  |
| SD               | Standardabweichung   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries  |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA   |
| STE              | Surrogate Threshold Effects  |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology   |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis   |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design  |
| TTAS             | Time to alleviation of symptoms (Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome)  |
| TTAS_3res        | Time to alleviation of the 3 respiratory symptoms (Zeit bis zur Besserung der drei respiratorischen Symptome)  |
| TTAS_4sys        | Time to alleviation of the 4 systemic symptoms (Zeit bis zur Besserung der vier systemischen Influenza-Symptome)   |
| TTAS_indiv       | Time to alleviation of individual symptoms (Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome)   |
| TTCVS            | Time to cessation of viral shedding by virus titer (Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter und RT-PCR)   |
| TTCVSR           | Time to cessation of viral shedding by RT-PCR (Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR)   |
| TTE              | Time-to-Event (Zeit bis zu einem Ereignis)   |
| TTIS             | Time to improvement of influenza symptoms (with modification for preexisting symptoms (Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)) |
| TTRF             | Time to resolution of fever (Zeit bis zum Abklingen des Fiebers)   |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis   |
| WHO              | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)  |
| ZVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie   |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.<sup>1</sup>*

Baloxavir marboxil (Xofluza<sup>®</sup>, Kurzform Baloxavir) wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden (1). Baloxavir ist das erste zugelassene Präparat der neuen antiviralen Wirkstoffklasse der Cap-abhängigen Endonuklease-Inhibitoren, die den Vermehrungszyklus von Influenzaviren bereits auf der Ebene der viralen Ribonukleinsäure (RNA)-Replikation hemmen.

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

#### Fragestellung

Welchen Zusatznutzen zeigt Baloxavir bei der Behandlung von Influenza im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit in den beiden Patientenpopulationen:

- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zu einer symptomatischen Therapie
- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln im Vergleich zu einer antiviralen Therapie (Oseltamivir).

#### Datenquellen

Die Nutzenbewertung basiert primär auf der Meta-Analyse der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) CAPSTONE-1 und JapicCTI-153090 sowie der RCT CAPSTONE-2. JapicCTI-153090 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 2 Studie mit paralleler Gruppenteilung und einer Studiendauer von 22 Tagen. CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 sind randomisierte, doppelblinde, Placebo- und

---

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

aktiv kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studien mit paralleler Gruppenzuteilung und einer Studiendauer von 22 Tagen.

Durch die Meta-Analyse von JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 basiert die Aussagesicherheit auf Evidenz der Stufe 1a.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien werden anhand des PICO-Schemas (Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt)) in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen anhand des PICO-Schemas

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

Bezüglich der Studiendauer und der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.



Tabelle 4-2: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln anhand des PICO-Schemas

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

Bezüglich der Studiendauer und der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung anhand der Studienprotokolle und Studienberichte vorgenommen (5–7). Die Meta-Analyse von JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Beleg“ der Aussagesicherheit.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Baloxavir ist das erste Arzneimittel, das bei der Behandlung der unkomplizierten Influenza für alle Patienten ab 12 Jahren, d.h. in den beiden Populationen Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zu einer symptomatischen Therapie und Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln im Vergleich zu einer antiviralen Therapie (Oseltamivir) einen Zusatznutzen zeigt. In den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 erfüllt Placebo die Anforderungen an die ZVT „symptomatische Therapie“ (5, 6). In CAPSTONE-2 erfüllt Oseltamivir die Anforderungen an eine antivirale ZVT (7).

Die Meta-Analyse mit den RCT JapicCTI-153090/CAPSTONE-1 stellt die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar, soweit für beide Studien die entsprechenden Endpunkte vorlagen. Andernfalls wurden die Ergebnisse der Einzelstudien bewertet.

#### ***Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen***

Für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen zeigten sich konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Baloxavir im Vergleich zur ZVT in den Domänen Morbidität (Tabelle 4-3) und Verträglichkeit (Tabelle 4-4), denen kein Nachteil in der Domäne Mortalität gegenübersteht.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                                   | Ausmaß des Zusatznutzens                         | Effekt |
|---|--|--|--------|
| <b>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</b> |  |  |        |
| <b>Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)</b>   |  |  |        |
| Meta-Analyse  | rHR: 0,75 [0,65; 0,86]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,35) | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090  | rHR: 0,85 [0,62; 1,15]<br>p-Wert = 0,2935                  | Zusatznutzen nicht belegt                        | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1   | rHR: 0,72 [0,61; 0,85]<br>p-Wert < 0,0001                  | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS_indiv)</b>   |  |  |        |
| <b>Husten</b>   |  |  |        |
| Meta-Analyse  | rHR: 0,77 [0,65; 0,92]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,36) | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering   | ↔      |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090  | rHR: 0,89 [0,63; 1,25]<br>p-Wert = 0,4978                  | Zusatznutzen nicht belegt                        | ↔      |

| <b>Endpunkt</b>                      | <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b>                             | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>                        | <b>Effekt</b> |
|--------------------------------------|---|--|---------------|
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | rHR: 0,74 [0,61; 0,90]<br>p-Wert = 0,0021                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔             |
| <b>Halsschmerzen</b>                 |   |  |               |
| Meta-Analyse                         | rHR: 0,84 [0,69; 1,03]<br>(I <sup>2</sup> = 63 %; p = 0,10) | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔             |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090 | rHR: 1,15 [0,76; 1,76]<br>p-Wert = 0,5061                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔             |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | rHR: 0,77 [0,61; 0,96]<br>p-Wert = 0,0210                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔             |
| <b>Kopfschmerzen</b>                 |   |  |               |
| Meta-Analyse                         | rHR: 0,75 [0,62; 0,90]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,37)  | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔             |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090 | rHR: 0,63 [0,42; 0,97]<br>p-Wert = 0,0340                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔             |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | rHR: 0,78 [0,64; 0,96]<br>p-Wert = 0,0178                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔             |
| <b>Nasale Kongestion</b>             |   |  |               |
| Meta-Analyse                         | rHR: 0,72 [0,60; 0,87]<br>(I <sup>2</sup> = 60 %; p = 0,12) | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑            |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090 | rHR: 0,51 [0,32; 0,82]<br>p-Wert = 0,0049                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑            |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | rHR: 0,77 [0,63; 0,95]<br>p-Wert = 0,0140                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔             |
| <b>Fieber oder Schüttelfrost</b>     |   |  |               |
| Meta-Analyse                         | rHR: 0,71 [0,61; 0,82]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,76)  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑            |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090 | rHR: 0,74 [0,54; 1,02]<br>p-Wert = 0,0653                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔             |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | rHR: 0,70 [0,59; 0,83]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑            |
| <b>Muskel- oder Gelenkschmerzen</b>  |   |  |               |
| Meta-Analyse                         | rHR: 0,71 [0,60; 0,85]<br>(I <sup>2</sup> = 11 %; p = 0,29) | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑            |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090 | rHR: 0,60 [0,42; 0,87]<br>p-Wert = 0,0064                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑            |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | rHR: 0,75 [0,62; 0,91]<br>p-Wert = 0,0038                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑            |

| Endpunkt   | Effektschätzer [95 %-KI]                                    | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Effekt |
|--|---|--|--------|
| Müdigkeit  |   |  |        |
| Meta-Analyse   | rHR: 0,72 [0,61; 0,84]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 1,00)  | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090   | rHR: 0,72 [0,51; 1,01]<br>p-Wert = 0,0562                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rHR: 0,72 [0,60; 0,86]<br>p-Wert = 0,0003                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| <b>Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)</b>   |   |  |        |
| Meta-Analyse   | rHR: 0,58 [0,50; 0,67]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,70)  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090   | rHR: 0,55 [0,40; 0,75]<br>p-Wert = 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rHR: 0,59 [0,49; 0,69]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA) <sup>a</sup></b> |   |  |        |
| 24 Stunden   |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rRR: 0,55 [0,38; 0,82]<br>p-Wert = 0,0010                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| 48 Stunden   |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rRR: 0,52 [0,41; 0,66]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 10) <sup>b</sup></b>                       |   |  |        |
| 24 Stunden   |   |  |        |
| Meta-Analyse   | rRR: 0,82 [0,73; 0,92]<br>(I <sup>2</sup> = 56 %; p = 0,13) | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090   | rRR: 0,96 [0,76; 1,21]<br>p-Wert = 0,7981                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rRR: 0,78 [0,68; 0,89]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| 48 Stunden   |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rRR: 0,88 [0,81; 0,95]<br>p-Wert = 0,0003                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| <b>Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)</b>        |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rHR: 0,25 [0,20; 0,32]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PPIV)</b>   |   |  |        |
| 24 Stunden   |   |  |        |
| Meta-Analyse   | RR: 0,50 [0,46; 0,55]                                       | Statistisch signifikant                                | ↑↑     |

| Endpunkt                          | Effektschätzer [95 %-KI]                               | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Effekt |
|-----------------------------------|--|--|--------|
|                                   | ( $I^2 = 0 \%$ ; $p = 0,75$ )                          | Beträchtlicher Zusatznutzen                            |        |
| Analysepopulation JapicCTI-153090 | RR: 0,52 [0,42; 0,65]<br>p-Wert < 0,0001               | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Studienpopulation CAPSTONE-1      | RR: 0,50 [0,45; 0,55]<br>p-Wert < 0,0001               | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 48 Stunden                        |  |  |        |
| Meta-Analyse                      | RR: 0,32 [0,27; 0,39]<br>( $I^2 = 0 \%$ ; $p = 0,52$ ) | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation JapicCTI-153090 | RR: 0,36 [0,24; 0,54]<br>p-Wert < 0,0001               | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Studienpopulation CAPSTONE-1      | RR: 0,31 [0,25; 0,38]<br>p-Wert < 0,0001               | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 72 Stunden                        |  |  |        |
| Studienpopulation CAPSTONE-1      | RR: 0,30 [0,19; 0,48]<br>p-Wert < 0,0001               | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |

a: Die Ergebnisse für 120 und 216 Stunden sind in Tabelle 4-39 dargestellt. Nach dieser Zeit ist die Erkrankung auch unter Placebo in der Regel bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen größtenteils überwunden und demzufolge können keine Unterschiede mehr beobachtet werden.

b: Die Ergebnisse ab Stunde 120 sind in Tabelle 4-46 dargestellt. Nach dieser Zeit ist die Erkrankung auch unter Placebo in der Regel bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen größtenteils überwunden und demzufolge können keine Unterschiede mehr beobachtet werden.

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Abkürzungen:  $I^2$ : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; rHR: reverse Hazard Ratio; rRR: reverses relatives Risiko

Quellen: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (8). Schwerwiegende Symptome sind Fieber oder Schüttelfrost sowie Muskel- und Gliederschmerzen; Tabelle 4-86.

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit aus JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                 | Ausmaß des Zusatznutzens                         | Effekt |
|---|--|--|--------|
| <b>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</b>   |  |  |        |
| <b>UE bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm</b>  |  |  |        |
| CAPSTONE-1  |  |  |        |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | RR: 0,70 [0,46; 1,07]<br>p-Wert = 0,0960 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| Bronchitis  | RR: 0,48 [0,24; 0,93]<br>p-Wert = 0,0300 | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen | ↑↑     |
| ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko<br>Quellen: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (8); Tabelle 4-87. |  |  |        |

Baloxavir zeigt bei Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, im Vergleich zur ZVT insbesondere

- eine deutlich schnellere Besserung der Influenza-Symptome
  - Der Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) zeigt für Baloxavir einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Baloxavir in der Meta-Analyse. Bestätigt wird dies durch ein statistisch signifikant besseres Ergebnis in CAPSTONE-1. Für die Meta-Analyse liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Baloxavir für die individuellen Symptome (TTAS\_indiv) Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Müdigkeit und die schwerwiegenden individuellen Symptome Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen vor. Dies trifft auch auf mehrere individuelle Symptome in den Einzelstudien zu. Der Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) zeigt in der Meta-Analyse, CAPSTONE-1 und JapicCTI-153090 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Baloxavir.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, der zu einem früheren Zeitpunkt eine Verbesserung der Influenza-Symptome aufweist
  - Der Endpunkt „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) zeigt für Baloxavir in CAPSTONE-1 nach 24 Stunden und 48 Stunden statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Placebo.

- einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem verbesserten Gesundheitszustand
  - In CAPSTONE-1 hatten schon nach 24 Stunden signifikant mehr Patienten einen verbesserten Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS). Dies steht in Einklang mit der schnelleren Besserung der Influenza-Symptome unter Baloxavir im Vergleich zur ZVT.
- eine deutlich schnellere Reduktion der Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung
  - Der Endpunkt „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ zeigt für Baloxavir in CAPSTONE-1 statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Placebo.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt eine Virusausscheidung über den Virustiter nicht mehr nachweisbar war
  - Der Endpunkt „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PPIV)“ zeigt für Baloxavir in der Meta-Analyse, CAPSTONE-1 und JapicCTI-153090 jeweils nach 24 Stunden und 48 Stunden sowie in CAPSTONE-1 nach 72 Stunden statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Placebo.
- einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in Bezug auf die Nebenwirkung „Bronchitis“ als UE bei mindestens 10 Patienten UND 1 % der Patienten, denen keine Nachteile bezüglich anderer unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, Behandlungsabbruch wegen UE und UE von besonderem Interesse gegenüberstehen (Tabelle 4-4).

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

***Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln***

Für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, zeigten sich konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Baloxavir im Vergleich zur ZVT in der Domäne Morbidität, denen keine Nachteile in den Domänen Mortalität und Verträglichkeit gegenüberstehen (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für CAPSTONE-2 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                  | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Effekt |
|---|---|--|--------|
| <b>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</b>   |   |  |        |
| <b>Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)</b>   |   |  |        |
| Studienpopulation   | rHR: 0,57 [0,47; 0,68]<br>p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PPIV)</b>  |   |  |        |
| 24 Stunden  | RR: 0,67 [0,61; 0,74]<br>p-Wert < 0,0001  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 48 Stunden  | RR: 0,53 [0,44; 0,63]<br>p-Wert < 0,0001  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 72 Stunden  | RR: 0,56 [0,36; 0,87]<br>p-Wert = 0,0094  | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; rHR: reverse Hazard Ratio<br>Quellen: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (8); Tabelle 4-88 |   |  |        |

Baloxavir zeigt bei Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, im Vergleich zur ZVT

- eine deutlich schnellere Reduktion der Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung erreicht
  - Der Endpunkt „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) zeigte für Baloxavir in CAPSTONE-2 einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Oseltamivir.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt eine Virusausscheidung über den Virustiter nicht mehr nachweisbar war, erreicht
  - Der Endpunkt „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PPIV)“ zeigt für Baloxavir in CAPSTONE-2 jeweils nach 24, 48 und 72 Stunden statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Oseltamivir.

Für Patienten mit dem Influenzavirus Typ B gibt es Vorteile zugunsten von Baloxavir für die Endpunkte Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome, TTIS) und Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS) (s. 4.3.1.3.2). Hier lassen sich aus medizinischer Sicht Hinweise ableiten, dass Baloxavir einen Vorteil in der Wirksamkeit bei Patienten mit Influenzavirus Typ



B hat. In der methodischen Gesamtschau ist eine Effektmodifikation durch den Influenzavirus Typ auf die dargestellten Endpunkte nicht angezeigt.

Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile in den Domänen Mortalität und Verträglichkeit gegenüber (Tabelle 4-89).

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

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

Baloxavir ist das erste Arzneimittel, das bei der Behandlung der unkomplizierten Influenza für alle Patienten ab 12 Jahren einen Zusatznutzen in der Wirksamkeit zeigt und dabei ein gutes Verträglichkeitsprofil hat. Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund der Meta-Analyse für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko-Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, als „Beleg“ und aufgrund einer RCT für Patienten ab 12 Jahren mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, als „Hinweis“ eingestuft.

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

In der Gesamtschau ergibt sich für Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für Patienten ab 12 mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

### Fragestellung

Welchen Zusatznutzen zeigt Baloxavir bei der Behandlung von Influenza im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit in den beiden Patientenpopulationen

- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zu einer symptomatischen Therapie (Tabelle 4-6).
- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln im Vergleich zu einer antiviralen Therapie (Oseltamivir) (Tabelle 4-7).

Die Nutzenbewertung basiert auf den Zulassungsstudien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 sowie der RCT JapicCTI-153090. JapicCTI-153090 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie mit paralleler Gruppeneinteilung und einer Studiendauer von 22 Tagen. CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 sind randomisierte,

doppelblinde, Placebo- und aktiv kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studien mit paralleler Gruppenzuteilung und einer Studiendauer von 22 Tagen.

### **Patientenpopulation**

Die für die Fragestellung relevante Population umfasst Patienten ab 12 Jahren einschließlich Patienten mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Dosierung von Baloxavir. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung ist abhängig vom Gewicht und besteht aus einer Einmalgabe von 40 mg oder 80 mg Baloxavir innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome (1).

### **Vergleichstherapie**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 24.04.2020 für das Anwendungsgebiet Therapie der Influenza folgende als ZVT benannt (9):

- Für Patienten ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen: Eine symptomatische Therapie.
- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln: Eine antivirale Therapie (Oseltamivir, Zanamivir). Im vorliegenden Dossier wurde Oseltamivir als ZVT gewählt.

### **Endpunkte**

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

- Mortalität
  - Todesfälle (Erhoben in der Domäne Verträglichkeit) (9)
- Morbidität
  - Endpunkte zu krankheitsbedingten Einzel- und/oder Begleitsymptomen (9)
    - Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome
    - Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome
    - Zeit bis zum Abklingen des Fiebers
    - Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung
  - Endpunkt zu krankheitsbedingten Komplikationen (9)
    - Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen
  - EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala) (9)

- Endpunkte zur Virusausscheidung
  - Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter
  - Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter zu jedem Zeitpunkt
- Verträglichkeit (9)
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit.

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

### Studientypen

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baloxavir im Vergleich zur ZVT soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Es werden ausschließlich RCT (mindestens Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Durch die Meta-Analyse von JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 basiert die Bewertung für Patienten ab 12 Jahren auf Evidenz der Stufe 1a und für Patienten ab 12 Jahren mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, auf Evidenz der Stufe 1b.

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

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

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

Die Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Baloxavir herangezogen werden (Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7), ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-6: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen

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

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

Bezüglich der Publikationssprache und der Studiendauer wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Tabelle 4-7: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln

|   | <b>Einschlusskriterien</b>  |    | <b>Ausschlusskriterien</b>   |    |
|---|---|----|--|----|
| <b>Population</b>   | Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln                              | E1 | Abweichende Populationen   | A1 |
| <b>Intervention</b>   | Baloxavir gemäß Zulassung   | E2 | Abweichende Interventionen   | A2 |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   | Oseltamivir   | E3 | Abweichende Vergleichstherapien  | A3 |
| <b>Endpunkt</b>   | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit oder Mortalität | E4 | Abweichende Endpunkte  | A4 |
| <b>Studientyp</b>   | RCT   | E5 | Abweichender Studientyp (Nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, nicht-interventionelle, retrospektive Studien)  | A5 |
| <b>Publikationstyp</b>  | Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister  | E6 | Andere Publikationstypen (z. B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts) oder Studienregistereintrag ohne Ergebnisse | A6 |
| Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |   |    |  |    |

Bezüglich der Publikationssprache und der Studiendauer wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

#### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle*

*Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Baloxavir im Anwendungsgebiet hat den Stand vom 22.11.2020 und wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken sowie die Suchoberfläche optimiert. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von PubMed und die Embase eigene Syntax, die an OVID angelehnt ist, abgefragt; die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt. Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. In den Cochrane-Datenbanken wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde nicht vorgenommen.

Für die Einschränkung auf den Studientyp RCT wurde ein validierter Filter („The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed or EMBASE“) verwendet (10). Weitere Einschränkungen (z. B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Da direkt vergleichende Studien gegen die ZVT vorliegen, wurde auf eine Recherche zu Studien mit indirekten Vergleichen verzichtet.

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

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

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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



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

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

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

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

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

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Für die in Abschnitt 4.3.1.1.1 in Tabelle 4-12 angegebenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Stand vom 22.11.2020 wurde eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt. Zudem wurde die in Anhang 4-B dokumentierte Suche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Nicht zutreffend

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

---

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

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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung des Endpunkterhebers
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (11). Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen. Dazu wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

#### A Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Studie als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass das Studiendesign in Bezug auf die Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte relevant verzerrt ist.

## B Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung des Endpunkterhebers
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

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

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

#### **Patientencharakteristika**

Folgende demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 erhoben:

- Demografische Charakteristika
  - Alter
  - Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI)
  - Geschlecht
  - Geografische Region
  - Ethnie/Ethnische Gruppe
  - Raucherstatus

- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Ambulant/Stationär (nur JapicCTI-153090)
  - Vorheriges Medikament/Vorbehandlung
  - Krankengeschichte
  - Verabreichung der Medikation in Abhängigkeit von der Mahlzeit (JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1)
  - Ausgangswert Symptom-Gesamtscore
  - Ausgangswert Körpertemperatur (Grad Celsius)
  - Zeit bis zur Behandlung ab Ausbruch der Influenza (Stunden)
  - Influenza Virus-Subtyp durch Schnelltest
  - Influenza Virus-Subtyp durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)
  - Influenza Impfung
  - Ausgangswert Influenza Virustiter [ $\log_{10}(\text{TCID}_{50}/\text{ml})$ ]
  - Ausgangswert Influenza Virus RNA [ $\log_{10}(\text{Viruspartikel}/\text{ml})$ ].

### Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte basiert auf einer Hauptanalyse und ggf. Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen. Die Meta-Analyse mit den RCT JapicCTI-153090/CAPSTONE-1 stellt die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar, soweit für beide Studien die entsprechenden Endpunkte vorlagen. Andernfalls wurden die Ergebnisse der Einzelstudien bewertet. Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu stützen, werden verschiedene Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen durchgeführt. In den Übersichten zu den Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.1 wird ihre Operationalisierung in den jeweiligen Studien dargestellt und die verwendeten statistischen Analysen aufgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - Todesfälle (Sicherheitsendpunkt)  
Bewertung: Todesfälle sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (12).
- Morbidität
  - Endpunkte zu krankheitsbedingten Einzel- und/oder Begleitsymptomen:
    - Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome
    - Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome
    - Zeit bis zum Abklingen des Fiebers
    - Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung
  - Endpunkt zu krankheitsbedingten Komplikationen
    - Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen

Bewertung: Laut G-BA sind krankheitsbedingte Endpunkte bei Influenza, wie z. B. Einzel- und/oder Begleitsymptome (z. B. Fieber, Schmerzen, Fatigue), Komplikationen (z. B. Pneumonien) oder Hospitalisierung patientenrelevant (9). Für die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sind Erhebungen der Zeit bis zur Besserung von Influenza-Symptomen ebenfalls relevante Endpunkte (13).

- EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala)

Bewertung: Die Patientenrelevanz ergibt sich daraus, dass es sich um eine direkte Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst handelt und ist ein akzeptierter patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (14).

- Virologische Endpunkte

- Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter
- Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter zu jedem Zeitpunkt

Bewertung: Influenza unterliegt als hochinfektiöse Erkrankung gemäß § 7 Abs. 1 IfSG der Meldepflicht bei direktem Nachweis von Influenzaviren (2). Informationen zu Ausmaß und Dauer der Virenausscheidung im Krankheitsverlauf sind wichtig für die Krankheitstransmission und damit einhergehend für die Umsetzung effektiver Maßnahmen. Die Verkürzung der Dauer der Virusausscheidung und damit der Infektiosität ist patientenrelevant, da damit der betroffene Patient schneller wieder arbeitsfähig und weniger lange für die Gesellschaft infektiös ist, also insgesamt die Krankheitslast der individuellen Patienten als auch der Gesellschaft gesenkt wird. Gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 vom 05.11.2020) können auch Auswirkungen auf indirekt Betroffene wie zum Beispiel Familienangehörige als patientenrelevanter Nutzen/Schaden berücksichtigt werden (8).

- Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit in Form von Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE (SUE), Behandlungsabbrüchen wegen UE
- Spezifische Verträglichkeit in Form von UE von besonderem Interesse (AESI)

Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (12).

### Statistische Analysen

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der ITTI („intention to treat infected“) Population mit allen Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten und Influenza-positiv getestet worden waren. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Sicherheitspopulation mit allen Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben - unabhängig davon, in welchen Arm sie randomisiert worden waren. Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as



treated“). Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren zu Studienbeginn gemäß Statistischem Analyseplan (SAP) in das Modell einbezogen. In der Studie JapicCTI-153090 erfolgten die entsprechenden Analysen stratifiziert nach Symptom-Gesamtscore und Raucherstatus, in der Studie CAPSTONE-1 nach Symptom-Gesamtscore und geografischer Region und in der Studie CAPSTONE-2 nach Symptom-Gesamtscore, bereits vorhandenem und verschlechtertem Symptom und geografischer Region. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

### ***Zeit bis Ereignis (Time-to-Event-Analysen)***

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. In dem Modell wurden neben dem Behandlungsarm auch die zuvor erwähnten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die Hazard Ratios (HR) und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen log-rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 % Quantil und das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Um den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, werden die HRs im Falle von negativen Ereignissen für den Vergleich Baloxavir versus Placebo/Oseltamivir und im Falle von positiven Ereignissen für den Vergleich Placebo/Oseltamivir versus Baloxavir dargestellt. HRs < 1 zeigen im vorgelegten Dossier stets einen Vorteil für Baloxavir an.

Im Rahmen der TTE-Analysen wurde supportiv ein stratifizierter verallgemeinerter Wilcoxon-Test nach Peto-Prentice berechnet. Die Ergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

### ***Analyse binärer Endpunkte***

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 vom 05.11.2020) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (8).

In Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 vom 05.11.2020) wurde beim Auftreten von Nullzellen der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert (8). Dies wurde nur durchgeführt, wenn mindestens zehn Ereignisse in einer der beiden Vergleichsarme oder in einer der Subgruppen aufgetreten waren.

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem relativen Risiko. Gemäß SAP wurde der p-Wert für den Mantel-Haenszel Test angegeben, für den Endpunkt „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC) der p-Wert für den exakten Fisher Test.

Um den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen, werden die RR im Falle von negativen Risiken für den Vergleich Baloxavir versus Placebo/Oseltamivir und im Falle von positiven Risiken für den Vergleich Placebo/Oseltamivir versus Baloxavir dargestellt.  $RR < 1$  zeigen im vorgelegten Dossier stets einen Vorteil für Baloxavir an.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt. Für die Analyse binärer Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: KG) in das Modell einbezogen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS<sup>®</sup> und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

#### ***Analyse des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS (Patient reported Outcome, PRO)***

Für die Analyse des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS wurden die metrisch skalierten Scores mit Responder-Analysen auf Basis der Minimal Important Difference (MID, minimal relevante Änderung) in binäre Endpunkte umgewandelt. Bei der durchgeführten Responder-Analyse wurde auf Patientenebene analysiert, welche relevanten Änderungen (MID) sich vom Ausgangswert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ergeben haben. Imputationsregeln für fehlende Werte fanden keine Anwendung. Die Bewertung des Endpunktes EQ-5D-VAS beruht für die Hauptanalyse auf dem Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS Verbesserung von 10 Punkten (MID 10). Die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS Verbesserung von sieben Punkten (MID 7) findet sich ergänzend in Anhang 4-G.

#### ***Analyse von Verträglichkeitsendpunkten***

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 vom 05.11.2020) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte, abweichend dazu wurde der p-Wert des Wald-Tests für das RR angegeben) (8). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der gleichen Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

Für die Darstellung der UE nach Schweregrad wurden mehrfache Ereignisse eines Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad in der jeweils schwersten Kategorie für die Auswertung

berücksichtigt, so dass sich für niedrigere Kategorien geringfügig veränderte, geringere Patientenzahlen ergeben können. Alle Tabellen zu eigenen Berechnungen finden sich in Anhang 4-G.

### **Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)**

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS<sup>®</sup> mit ‚PROC PHREG‘ durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ 3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS<sup>®</sup> mit ‚PROC GENMOD‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8,6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie JapicCTI-R160934 ausschließlich die folgenden beiden Behandlungsarme betrachtet:

- Baloxavir Einmalgabe 40 mg, Patienten mit einem KG < 80 kg
- Placebo, Patienten mit einem KG < 80 kg

Für die Meta-Analyse werden die folgenden beiden Behandlungsarme der Zulassungsstudie CAPSTONE-1 herangezogen:

- Baloxavir Einmalgabe 40 mg (KG < 80 kg) oder 80 mg (KG  $\geq$  80 kg)
- Placebo

Diese Behandlungsarme der beiden RCT, JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1, wurden quantitativ in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Aufgrund der identischen Indikation, vergleichbaren Interventionen, ähnlichen Designs und Hypothesenstellung sowie vergleichbarer Patientenkollektive sind die betrachteten Behandlungsarme der beiden Studien aus medizinischen und methodischen Gründen ausreichend vergleichbar.

In den Allgemeinen Methoden des IQWiG (8) wird für Meta-Analysen beschrieben, dass gerade im Fall sehr weniger Studien die Anwendung des Modells mit festem Effekt in

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Erwägung gezogen werden sollte, da die Heterogenität bei Anwendung von zufälligen Effekten nicht verlässlich schätzbar ist. Besonders im Fall von nur zwei Studien sollte demnach das Modell mit festem Effekt gewählt werden, sofern keine Gründe dagegensprechen. Angesichts der zuvor beschriebenen Übereinstimmung zwischen den beiden Studien und unter Betrachtung der Charakterisierungen der Studienpopulationen (Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20) wird von hinreichend homogenen Studienpopulationen ausgegangen. Daher wird für die Metanalyse in diesem Dossier das Modell mit festen Effekten gewählt.

Für das vorliegende Dossier werden die für die Einzelstudien durchgeführten Analysen in Bezug auf die in beiden Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte auch meta-analytisch durchgeführt.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden mit Forest-Plots dargestellt, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und die durch die Inverse der Varianz gewichteten Mittelwerte der Effektstärken, jeweils inklusive der Konfidenzintervalle, grafisch aufgetragen werden. Analog zu den Ergebnissen in den einzelnen Studien wird für die Wirksamkeitsanalysen das stratifizierte HR/RR und für die Verträglichkeitsanalysen das nicht stratifizierte RR als Effektschätzer herangezogen. Um die Heterogenität der Therapieeffekte zu quantifizieren wird das  $I^2$ -Maß angegeben (15). Außerdem werden die Q-Statistik und der p-Wert des Heterogenitätstests dargestellt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Überprüfung der Robustheit wurden für die drei Studien jeweils Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen durchgeführt, die nachfolgend beschrieben werden. Die Operationalisierung wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Für die Sensitivitäts-/Ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für den primären Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) und die anderen TTE-Endpunkte wurde der Vergleich der Behandlungsgruppen unter Verwendung des

stratifizierten verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Im Rahmen der TTE-Analysen und Analysen für binäre Endpunkte wurden neben den stratifizierten auch die unstratifizierten Analysen durchgeführt.

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Influenza-Symptomen und individuelle Influenza-Symptomen wurde ergänzend die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit im Vergleich zu Baseline anhand von Mittelwert-Plots und -Tabellen dargestellt.

Für die Analyse des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS wurde für die drei Studien ergänzend der Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS Verbesserung von MID von 7 Punkten untersucht. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung des Scores über die Zeit mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen, MMRM) untersucht. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS® und der Prozedur PROC MIXED durchgeführt. Eine weitere Darstellung der mittleren Veränderung der Scores über die Zeit im Vergleich zu Baseline erfolgte anhand von Mittelwert-Plots und -Tabellen. Abgebildet wurde dabei der mittlere Score im Vergleich zu Baseline der Patienten, die bei den entsprechenden Studien-Visiten einen Wert haben.

Der Endpunkt Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR (TTCVSR) war eine Sensitivitätsanalyse für TTCVS.

Die entsprechenden Sensitivitätsanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Therapieeffektes in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baloxavir über alle Patientengruppen hinweg zu prüfen. Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich der untersuchten Subgruppen betrachtet. Tabelle 4-8 gibt eine Übersicht über die in den drei Studien untersuchten Subgruppen (Tabelle 4-8 und Anhang 4-E). Im Kapitel 4.3.1.3.2 sind die stratifizierte und in Anhang 4-G die unstratifizierte Subgruppenergebnisse zu finden.

Tabelle 4-8: Subgruppen in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1, CAPSTONE-2

| Subgruppe                                  | Erhebung           |            |            |
|--|--------------------|------------|------------|
|  | JapicCTI-153090    | CAPSTONE-1 | CAPSTONE-2 |
| Geschlecht                                 | Ja                 | Ja         | Ja         |
| Alter (Auswertung 1)                       |                    | Ja         | Ja         |
| Alter (Auswertung 2)                       |                    | Ja         |            |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore           | Ja                 | Ja         | Ja         |
| Geografische Region                        | Nein, da nur Japan | Ja         | Ja         |
| KG   | Ja <sup>a</sup>    | Ja         | Ja         |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1) | Ja                 | Ja         | Ja         |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2) | Ja                 | Ja         | Ja         |
| Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn | Ja                 | Ja         | Ja         |
| Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe       | Ja                 | Ja         | Ja         |

| Subgruppe   | Erhebung        |            |            |
|---|-----------------|------------|------------|
|   | JapicCTI-153090 | CAPSTONE-1 | CAPSTONE-2 |
| Impfstatus  | Ja              | Ja         | Ja         |
| Bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom  |                 |            | Ja         |
| ≥ 65 Jahre und andere Hochrisiko-Faktoren   |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Asthma oder chronische Lungenerkrankung   |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Endokrine Erkrankung  |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Geschwächtes Immunsystem  |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Neurologische Erkrankungen und Störungen der neurologischen Entwicklung   |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Herzerkrankung  |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Erwachsene ≥ 65 Jahre   |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Bluterkrankung  |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Metabolische Erkrankung   |                 |            | Ja         |
| Hochrisiko-Faktor - Krankhafte Adipositas (BMI ≥ 40)  |                 |            | Ja         |
| <p>Trennpunkte JapicCTI-153090:<br/> Geschlecht: männlich, weiblich<br/> Ausgangswert Symptom-Gesamtscore: ≤ 11, ≥ 12<br/> KG: JapicCTI-153090: &lt; 45 kg, ≥ 45 kg<br/> Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 1: A/H1pdm, A/H3, B, Sonstige<br/> Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 2: A, B, Sonstige<br/> Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn: 0 bis ≤ 24 Stunden, &gt; 24 bis ≤ 48 Stunden<br/> Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe: Dosisgabe &gt; 4 Stunden vor oder &gt; 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe innerhalb 2-4 Stunden vor oder 2-4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe &lt; 2 Stunden vor oder &lt; 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Fehlend<br/> Impfstatus: ja, nein</p>  |                 |            |            |
| <p>Trennpunkte CAPSTONE-1:<br/> Geschlecht: männlich, weiblich<br/> Alter (Auswertung 1): &lt; 18 Jahre, ≥ 18 Jahre<br/> Alter (Auswertung 2): &lt; 20 Jahre, ≥ 20 Jahre<br/> Ausgangswert Symptom-Gesamtscore: ≤ 11, ≥ 12<br/> Geografische Region: Japan/Asien, Rest der Welt<br/> CAPSTONE-1: &lt; 80 kg, ≥ 80 kg<br/> Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 1: A/H1pdm, A/H3, B, Sonstige<br/> Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 2: A, B, Sonstige<br/> Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn: 0 bis ≤ 24 Stunden, &gt; 24 bis ≤ 48 Stunden<br/> Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe: Dosisgabe &gt; 4 Stunden vor oder &gt; 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe innerhalb 2-4 Stunden vor oder 2-4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe &lt; 2 Stunden vor oder &lt; 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Fehlend<br/> Impfstatus: ja, nein</p> |                 |            |            |
| <p>Trennpunkte CAPSTONE-2:<br/> Geschlecht: männlich, weiblich</p>  |                 |            |            |



| Subgruppe  | Erhebung        |            |            |
|--|-----------------|------------|------------|
|  | JapicCTI-153090 | CAPSTONE-1 | CAPSTONE-2 |
| Alter (Auswertung 1): < 18 Jahre, 18 bis ≤ 64 Jahre, 65 bis ≤ 74 Jahre, ≥ 75 Jahre<br>Ausgangswert Symptom-Gesamtscore: ≤ 14, ≥ 15<br>Geografische Region: Asien, Rest der Welt<br>KG: < 80 kg, ≥ 80 kg<br>Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 1: A/H1pdm, A/H3, B, Sonstige<br>Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 2: A, B, Sonstige<br>Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn: 0 bis ≤ 24 Stunden, > 24 bis ≤ 48 Stunden<br>Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe: Dosisgabe > 4 Stunden vor oder > 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe innerhalb 2-4 Stunden vor oder 2-4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe < 2 Stunden vor oder < 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Fehlend<br>Impfstatus: ja, nein<br>Bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom: ja, nein<br>Alle aufgeführten Hochrisiko-Faktoren: ja, nein. Ausnahme ist die Subgruppe „≥ 65 Jahre und andere Hochrisiko-Faktoren“ |                 |            |            |
| a: Die Subgruppen < 45 kg und ≥ 45 kg wurden nicht ausgewertet, da insgesamt nur 9 Patienten (6 Baloxavir, 3 Placebo) < 45 kg waren (d.h. < 10 Patienten in einer Subgruppenkategorie).<br>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion  |                 |            |            |

## Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte

### *Geschlecht*

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

### *Alter*

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf das Alter wird vom G-BA in der Dossievorlage (Modul 4) gefordert (Alter Auswertung 1). Für CAPSTONE-1 wurde zusätzlich der Trennpunkt „< 20 Jahre, ≥ 20 Jahre“ dargestellt (Alter Auswertung 2).

### *Zentrums- und Ländereffekte*

Subgruppenanalysen im Hinblick auf Zentrumseffekt wurden in allen drei Studien nicht untersucht. Für eine belastbare Analyse zu Zentrumseffekten müssen ausreichend hohe Patientenzahlen, d.h. mehr als 10 Patienten/Studienarm vorhanden sein. In CAPSTONE-1 hatten alle 178 Zentren und in CAPSTONE-2 248/249 Zentren < 10 Patienten eingeschlossen. Deshalb wird diese Auswertung nicht durchgeführt.

Ländereffekte wurden in JapicCTI-153090 nicht untersucht, da die Studie nur in Japan durchgeführt wurde. In CAPSTONE-1 war für die geografische Region der Trennpunkt „Japan/Asien, Rest der Welt“ und in CAPSTONE-2 „Asien, Rest der Welt“ definiert.

### *Körpergewicht*

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „< 80 kg, ≥ 80 kg“ in CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2.

*Influenzavirus Typ (RT-PCR)*

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „A/H1pdm, A/H3, B, Sonstige“ (Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 2). Mit „A, B, Sonstige“ wurde ein weiterer Trennpunkt festgelegt (Influenzavirus Typ (RT-PCR) Auswertung 2).

*Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn*

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „0 bis < 24 Stunden, > 24 bis ≤ 48 Stunden“ und wurde für CAPSTONE-2 zusammengefasst aus „0 bis ≤ 12, 12 bis ≤ 24, 24 bis ≤ 36, bis 36 bis ≤ 48 Stunden“.

*Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe*

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „Dosisgabe > 4 Stunden vor oder > 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe innerhalb 2-4 Stunden vor oder 2-4 Stunden nach Nahrungsaufnahme, Dosisgabe < 2 Stunden vor oder < 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme“.

*Impfstatus*

Zur Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf den Impfstatus wurde als Trennpunkt zur Unterscheidung „ja, nein“ festgelegt.

*Bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom*

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „ja, nein“ (CAPSTONE-2).

*Hochrisiko-Faktoren*

Die Details zu den erfassten Hochrisiko-Faktoren finden sich in Tabelle 4-6. Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist jeweils „ja, nein“. Ausnahme ist die Subgruppe „≥ 65 Jahre und andere Hochrisiko-Faktoren“ (CAPSTONE-2). Trennpunkte waren Alter (≥ 65 Jahre) mit anderen Hochrisiko-Faktoren; Alter (≥ 65 Jahre); Anderes.

**Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen***Interaktionstests für Subgruppen*

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

*ad a)*

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

*ad b)*

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

Tabelle 4-9 zeigt die Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die Studie JapicCTI-153090, Tabelle 4-10 für CAPSTONE-1 und Tabelle 4-11 für CAPSTONE-2.

Tabelle 4-9: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die Studie JapicCTI-153090

|   | <b>Mortalität</b> | <b>Morbidität</b> | <b>Verträglichkeit</b> | <b>Insgesamt</b> |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Anzahl der Endpunkte  | 1                 | 17                | 9                      | 27               |
| Anzahl der Subgruppen   | 7                 | 7                 | 2                      | -                |
| Durchführbare Subgruppenanalysen maximal                              | 7                 | 119               | 18                     | 144              |
| Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>                         | 0                 | 66                | 2                      | 68               |
| Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ | 0,0               | 3,3               | 0,1                    | 3,4              |

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

Damit ergeben sich für die Studie JapicCTI-153090 insgesamt 68 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests.

Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$  mit [ $\alpha = 0,05$  (zweiseitig) und  $k =$  Anzahl der Vergleiche] einem Niveau von mehr als 96,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffektes über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen aufweisen.

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

Tabelle 4-10: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die Studie CAPSTONE-1

|   | <b>Mortalität</b> | <b>Morbidität</b> | <b>Verträglichkeit</b> | <b>Insgesamt</b> |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Anzahl der Endpunkte  | 1                 | 26                | 9                      | 36               |
| Anzahl der Subgruppen   | 11                | 11                | 5                      | -                |
| Durchführbare Subgruppenanalysen maximal                              | 11                | 286               | 45                     | 342              |
| Durchgeführte Subgruppenanalysen a                                    | 0                 | 221               | 5                      | 226              |
| Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ | 0,0               | 11,1              | 0,3                    | 11,3             |

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

Damit ergeben sich für die Studie CAPSTONE-1 insgesamt 226 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests.

Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$  mit [ $\alpha = 0,05$  (zweiseitig) und  $k =$  Anzahl der Vergleiche] einem Niveau von mehr als 99,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffektes über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen aufweisen.

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

Tabelle 4-11: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests für die Studie CAPSTONE-2

|   | Mortalität | Morbidität | Verträglichkeit | Insgesamt |
|---|------------|------------|-----------------|-----------|
| Anzahl der Endpunkte  | 1          | 26         | 9               | 36        |
| Anzahl der Subgruppen   | 21         | 21         | 4               | -         |
| Durchführbare Subgruppenanalysen maximal                              | 21         | 546        | 36              | 603       |
| Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>                         | 0          | 449        | 8               | 457       |
| Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ | 0,0        | 22,5       | 0,4             | 22,9      |

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

Damit ergeben sich für die Studie CAPSTONE-2 insgesamt 457 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests.

Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$  mit [ $\alpha = 0,05$  (zweiseitig) und  $k =$  Anzahl der Vergleiche] einem Niveau von mehr als 99,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffektes über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen aufweisen.

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

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

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird. Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Allerdings lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

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

---

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

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

Nicht zutreffend

---

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

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

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

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

Abschnitt 0 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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



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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Baloxavir

| Studie  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme   |
|---|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--|
| 1518T0821<br>JapicCTI-153090<br>JapicCTI-R160934<br>TrialTroveID-267081<br>1518T0821                              | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 22 Tage                        | Baloxavir Einmalgabe<br>10, 20, 40 mg<br>Placebo   |
| CAPSTONE-1<br>NCT02954354<br>1601T0831  | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 22 Tage                        | Baloxavir Einmalgabe<br>40 mg < 80 kg KG<br>80 mg ≥ 80 kg KG<br>Oseltamivir<br>75 mg BID 5d<br>(≥ 20 Jahre)<br>Placebo   |
| CAPSTONE-2<br>EudraCT Number:<br>2016-002688-32<br>NCT02949011<br>1602T0832                                       | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 22 Tage                        | Baloxavir Einmalgabe<br>40 mg < 80 kg KG<br>80 mg ≥ 80 kg KG<br>Oseltamivir<br>75 mg BID 5d<br>(≥ 20 Jahre)<br>Placebo   |
| miniSTONE 2<br>EudraCT Number:<br>2018-002169-21<br>NCT03629184<br>CP40563  | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | 29 Tage                        | Baloxavir Einmalgabe<br>2 mg/kg < 20 kg KG<br>40 mg ≥ 20 kg KG<br>Oseltamivir BID 5d<br>30 mg ≤ 15 kg KG<br>45 mg > 15-≤ 23 kg KG<br>60 mg > 23-≤ 40 kg KG<br>75 mg > 40 kg KG |
| Quellen: (5–7, 16)<br>Abkürzungen: BID: zweimal täglich; d: Tag; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm |                            |                   |  |                                |  |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-12 haben den Stand vom 22.11.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Baloxavir

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| miniSTONE 2        | A1 (abweichende Population)                         |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

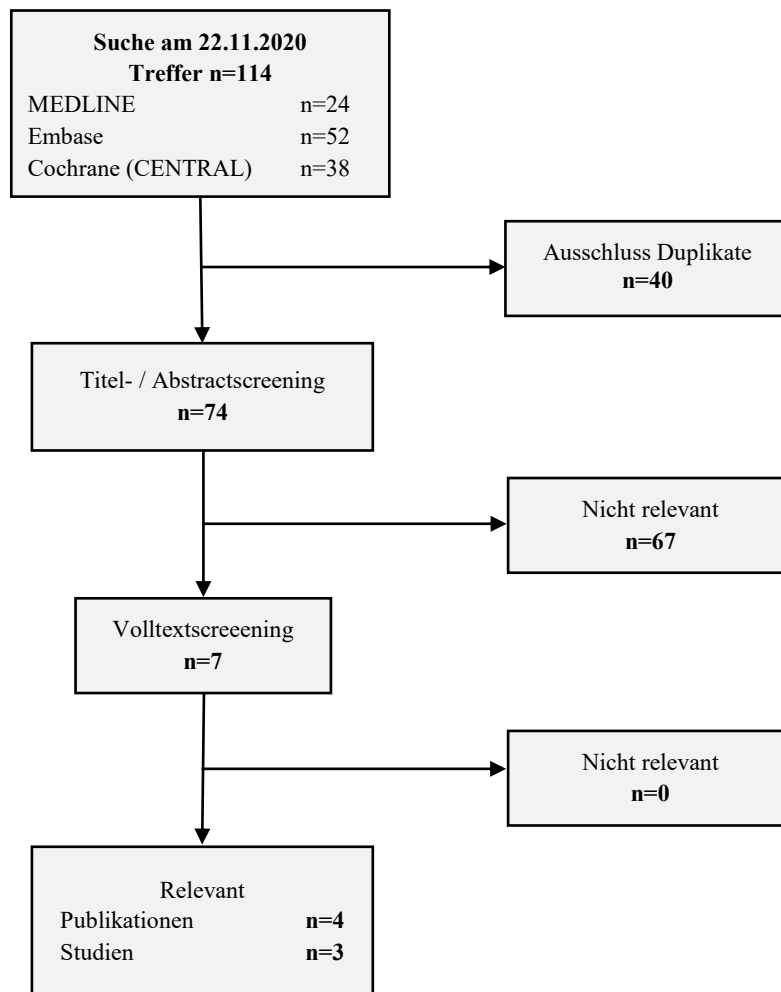


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Baloxavir

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Baloxavir in der Indikation Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren hat den Stand vom 22.11.2020 in allen drei beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 114 Treffer. Nach Ausschluss von 40 Duplikaten wurden die verbliebenen 74 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 1) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuft Dokumente wurden schließlich sieben Artikel anhand der Volltexte beurteilt und alle als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um Studieneinträge (Cochrane CENTRAL) und Publikationen zu den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Baloxavir

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/<br>der Studienergebnisdaten-<br>bank und Angabe der<br>Zitate <sup>a)</sup>     | Studie in Liste der<br>Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja/nein) | Studie durch biblio-<br>grafische Literatur-<br>recherche<br>identifiziert<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) |
|---|--|--|---|---|
| JapicCTI-153090<br>1518T0821  | JapicCTI-153090<br>WHO ICTRP Search Portal<br>(17)   | ja   | ja (18, 19)   | abgeschlossen   |
| CAPSTONE-1<br>1601T0831   | NCT02954354<br>clinicaltrials.gov (20)<br>WHO ICTRP Search Portal<br>(21)  | ja   | ja (18, 22)   | abgeschlossen   |
| CAPSTONE-2<br>1602T0832   | 2016-002688-32<br>EU Clinical Trials Register<br>(23)<br>NCT02949011<br>clinicaltrials.gov (24)<br>WHO ICTRP Search Portal<br>(25) | ja   | ja (26)   | abgeschlossen   |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |  |  |   |   |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-14 haben den Stand vom 22.11.2020.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Baloxavir

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine Studien identifiziert. Die Informationen in der Tabelle 4-15 haben den Stand vom 22.11.2020.

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

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit Baloxavir

| Studie   | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| <b>Placebo-kontrolliert</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| JapicCTI-153090  | ja  | ja  | nein                     | ja (5)                            | ja (17)  | ja (18, 19)   |
| <b>Aktiv- und Placebo-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| CAPSTONE-1   | ja  | ja  | nein                     | ja (6)                            | ja (20, 21)                                      | ja (18, 22)   |
| CAPSTONE-2   | ja  | ja  | nein                     | ja (7)                            | ja (23–25)                                       | ja (26)   |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Baloxavir

| Studie          | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>      | Interventionen (Zahl<br>der randomisierten<br>Patienten)  | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung         | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte   |
|-----------------|---|---|---|--|---|---|
| JapicCTI-153090 | RCT, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert, multizentrische Doppel-Dummy-Studie der Phase 2   | Erwachsene im Alter von $\geq 20$ bis $< 65$ Jahren mit einer Influenza | Eingeschlossen:<br>N = 403, randomisiert:<br>N = 400:<br>Baloxavir 10 mg Einmalgabe (N = 100)<br>Baloxavir 20 mg Einmalgabe (N = 100)<br>Baloxavir 40 mg Einmalgabe (N = 100)<br>Placebo Einmalgabe (N = 100)<br>ITTI: N = 400<br>Baloxavir 10 mg-Gruppe: N = 100<br>Baloxavir 20 mg-Gruppe: N = 100<br>Baloxavir 40 mg-Gruppe: N = 100<br>Placebo-Gruppe: N = 100<br>Sicherheitspopulation N = 400<br>Baloxavir 10 mg-Gruppe: N = 100<br>Baloxavir 20 mg-Gruppe: N = 100<br>Baloxavir 40 mg-Gruppe: N = 100<br>Placebo-Gruppe: N = 100 | 1-tägige Behandlungsphase<br>21-tägige Nachbeobachtungsphase                       | Japan (72 Zentren)<br>02.12.2015 bis 02.04.2016 | <b>Primärer Endpunkt:</b><br>Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome<br><b>Sekundäre Endpunkte:</b><br>Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome<br>Zeit bis zum Abklingen des Fiebers<br>Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen<br>EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala)<br>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter |

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

| Studie     | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.>                          | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>   | Interventionen (Zahl<br>der randomisierten<br>Patienten)   | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung  | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte   |
|------------|--|--|--|--|--|---|
| CAPSTONE-1 | RCT, doppelblind,<br>parallel, Placebo- und<br>aktiv-kontrolliert,<br>multizentrische<br>Doppel-Dummy-<br>Studie der Phase 3 | Erwachsene im Alter<br>von 20-64 Jahren mit<br>einer Influenza<br><br>Patienten im Alter von<br>12-19 Jahren mit einer<br>Influenza    | Eingeschlossen:<br>N = 1.585<br>randomisiert:<br>N = 1.436<br>Baloxavir-Gruppe:<br>N = 612<br>Placebo-Gruppe:<br>N = 310<br>Oseltamivir-Gruppe: N<br>= 514<br>ITTI: N = 1.064<br>Baloxavir-Gruppe:<br>N = 456<br>Placebo-Gruppe:<br>N = 231<br>Oseltamivir-Gruppe: N<br>= 377<br>Sicherheitspopulation:<br>N = 1.432<br>Baloxavir-Gruppe:<br>N = 610<br>Placebo-Gruppe:<br>N = 309<br>Oseltamivir-Gruppe: N<br>= 513 | 5-tägige<br>Behandlungsphase<br>17-tägige<br>Nachbeobachtungs-<br>phase            | 297<br>Studienzentren,<br>davon 141 in<br>Japan, 149 in den<br>USA und 7 in<br>Kanada (keine<br>Rekrutierung in<br>Kanada)<br>08.12.2016 bis<br>24.04.2017 | <b>Primärer Endpunkt:</b><br>Zeit bis zur Besserung der<br>Influenza-Symptome<br><b>Sekundäre Endpunkte:</b><br>Zeit bis zur Besserung der<br>individuellen Symptome<br>Zeit bis zum Abklingen des<br>Fiebers<br>Anteil der Patienten zu jedem<br>Zeitpunkt mit<br>Symptomverbesserung<br>Inzidenz Influenza-bedingter<br>Komplikationen<br>EQ-5D-VAS (Visuelle<br>Analogskala)<br>Zeit bis zum Ende der<br>Virusausscheidung<br>nachgewiesen über Virustiter<br>Zeit bis zum Ende der<br>Virusausscheidung<br>nachgewiesen über RT-PCR<br>Anteil der Patienten zu jedem<br>Zeitpunkt mit positivem<br>Influenza-Virustiter |
| CAPSTONE-2 | RCT, doppelblind,<br>parallel, Placebo- und<br>aktiv kontrolliert,<br>multizentrisch<br>Doppel-Dummy-<br>Studie der Phase 3  | Patienten mit<br>Influenza $\geq$ 12 Jahre<br>und mit einem hohen<br>Risiko, Influenza-<br>bedingte<br>Komplikationen zu<br>entwickeln | Eingeschlossen<br>N = 2.592,<br>Randomisiert:<br>N = 2.184 (2.182<br>einzelne Patienten)*:<br>Baloxavir-Gruppe:<br>N = 730 (729)*<br>Placebo-Gruppe:   | 5-tägige<br>Behandlungsphase<br>17-tägige<br>Nachbeobachtungs-<br>phase            | 551<br>Studienzentren,<br>davon 242 in den<br>USA, 142 in<br>Japan, 48 in<br>APAC-Ländern<br>(inkl. Australien,<br>Neuseeland,                             | <b>Primärer Endpunkt:</b><br>Zeit bis zur Verbesserung der<br>Influenza-Symptome (mit<br>Modifikation vorbestehender<br>Symptome)<br><b>Sekundäre Endpunkte:</b><br>Zeit bis zur Besserung der<br>Influenza-Symptome  |



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

| Studie  | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | Interventionen (Zahl<br>der randomisierten<br>Patienten)   | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte  |
|---|---|--|--|--|---|--|
|   |   |  | N = 729 (728)*<br>Oseltamivir-Gruppe: N = 725<br>*Zwei Patienten wurden initial zwei Patienten-Kennungen zugewiesen.<br>ITTI-Population:<br>Baloxavir-Gruppe: N = 388<br>Placebo: N = 386<br>Oseltamivir: N = 389<br>Sicherheitspopulation:<br>Baloxavir-Gruppe: N = 730<br>Placebo: N = 727<br>Oseltamivir: N = 721 |  |   | Philippinen und Süd-Korea), 98 in Europa (Belgien, Deutschland, Lettland, Polen, Rumänien, Spanien und Ungarn) und 21 in Südafrika<br>11.01.2017 bis 20.04.2018<br>Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome<br>Zeit bis zum Abklingen des Fiebers<br>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung<br>Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen<br>EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala)<br>Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter<br>Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über RT-PCR<br>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter |
| Abkürzungen: KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; VAS: Visuelle Analogskala<br>Quellen: (5–7) |   |  |  |  |   |  |

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Baloxavir

| Studie          | Baloxavir-Gruppen   | Oseltamivir-Gruppe | Placebo-Gruppe   | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>  |
|-----------------|---|--------------------|--|--|
| JapicCTI-153090 | <p><u>10 mg-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: 1 x 10 mg Baloxavir plus 2 x Placebo zu 20 mg Baloxavir</li> </ul> <p><u>20 mg-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: 1 x 20 mg Baloxavir plus 1 x Placebo zu 10 mg Baloxavir und 1 x Placebo zu 20 mg Baloxavir</li> </ul> <p><u>40 mg-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: 2 x 20 mg Baloxavir plus 1 x Placebo zu 10 mg Baloxavir</li> </ul> |                    | Tag 1: 1 x Placebo zu 10 mg Baloxavir und 2 x Placebo zu 20 mg Baloxavir | <p>Nicht-zulässige Begleitmedikationen:<br/>Begleitmedikationen oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Visite 1 (Tag 1) bis Visite 7 (Tag 22) oder bis zur vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivirale Therapien</li> <li>• Antimikrobielle Medikamente und antimykotische Medikamente (Ausnahme: dermale Applikation*)</li> <li>• Antipyretika/Analgetika außer Acetaminophen (entspricht Paracetamol) (Ausnahme: dermale Applikation*)</li> <li>• Antitussiva und Expektorantien</li> <li>• Kombipräparate gegen Erkältung</li> <li>• Antihistaminika (Ausn.: dermale Applikation*)</li> <li>• Kortikosteroide (Ausn.: dermale Applikation*)</li> <li>• Immunsuppressiva</li> <li>• Pflanzliche Arzneimittel oder Komplementärtherapien gegen Influenza</li> <li>• Medikamente, die mit CYP3A4 Inhibitoren oder Induktoren wechselwirken (Ausnahme: dermale Applikation*)</li> <li>• P-Glykoprotein Inhibitoren oder Induktoren (Ausnahme: dermale Applikation*)</li> <li>• Aluminium- oder magnesiumhaltige Antazida, Eisenpräparate und kalziumhaltige Präparate (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel usw.) (nur an Tag 1/Visite 1, einschließlich der Zeit vor Medikamentengabe, untersagt)</li> <li>• Andere Prüfpräparate</li> </ul> |

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

| Studie     | Baloxavir-Gruppen   | Oseltamivir-Gruppe  | Placebo-Gruppe   | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>  |
|------------|---|---|--|--|
|            |   |   |  | * keine Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und keine inhalativen Therapien  |
| CAPSTONE-1 | <p><b>Patienten 20 - 64 Jahre</b><br/><u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal 2 x 20 mg Baloxavir (&lt; 80 kg KG) oder 4 x 20 mg Baloxavir (≥ 80 kg KG), oral plus zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> <p><b>Patienten 12 - 19 Jahre</b><br/><u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal 2 x 20 mg Baloxavir (&lt; 80 kg KG) oder 4 x 20 mg Baloxavir (≥ 80 kg KG), oral</li> </ul> <p><b>Dauer der Behandlung:</b><br/>Patienten 20-64 Jahre: 5 Tage<br/>Patienten 12-19 Jahre: 1 Tag</p> | <p><b>Patienten 20 - 64 Jahre</b><br/><u>Oseltamivir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral plus zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral</li> </ul> | <p><b>Patienten 20 - 64 Jahre</b><br/><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral plus zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> <p><b>Patienten 12 - 19 Jahre</b><br/><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral</li> </ul> | <p>Nicht-zulässige Begleitmedikationen: Begleitmedikationen oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Visite 1 (Tag 1) bis Visite 7 (Tag 22) oder bis zur vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemische antivirale Therapien</li> <li>Antimikrobielle Medikamente (Ausnahme: Behandlung von Komplikationen der Influenza, die vermutlich auf einer bakteriellen Infektion beruhen) und antimykotische Medikamente (Ausnahme: dermale Applikation*)</li> <li>Antipyretika/Analgetika außer Acetaminophen (entspricht Paracetamol)</li> <li>Antitussiva und Expektorantien</li> <li>Kombipräparate gegen Erkältung</li> <li>Antihistaminika (Aus.: dermale Applikation*)</li> <li>Kortikosteroide (Ausn.e: dermale Applikation*)</li> <li>Immunsuppressiva</li> <li>Pflanzliche Arzneimittel oder Komplementärtherapien gegen Influenza</li> <li>Andere Prüfpräparate</li> </ul> <p>* keine Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und keine inhalativen Therapien</p> |
| CAPSTONE-2 | <p><u>Baloxavir -Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal 2 x 20 mg Baloxavir (&lt; 80 kg KG) oder 4 x 20 mg Baloxavir (≥ 80 kg KG), oral plus</li> </ul>   | <p><u>Oseltamivir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu</li> </ul>   | <p><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: Einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral plus</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nichtzulässige Begleitmedikationen</li> <li>Begleitmedikationen oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Visite 1 (Tag 1) bis Visite 7 (Tag 22) oder bis zur vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</li> </ul>  |

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

| Studie  | Baloxavir-Gruppen   | Oseltamivir-Gruppe  | Placebo-Gruppe   | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>   |
|---|---|---|--|---|
|   | zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> <p><b>Dauer der Behandlung:</b><br/>5 Tage</p> | Baloxavir Tabletten, oral plus zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral</li> </ul> | zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische antivirale Therapien (mit Ausnahme von antiretroviralen Medikamenten zur Behandlung von HIV-Infektionen oder zur Suppressionstherapie des Herpes-Simplex-Virus [HSV])</li> <li>• Antimikrobielle Medikamente und antimykotische Medikamente (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Antipyretika/Analgetika außer Acetaminophen (entspricht Paracetamol), niedrige Dosen Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen waren erlaubt</li> <li>• Antitussiva und Expektorantien</li> <li>• Kombipräparate gegen Erkältung</li> <li>• Antihistaminika (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Pflanzliche Arzneimittel oder Komplementärtherapien gegen Influenza</li> <li>• Andere Prüfpräparate</li> </ul> <p>* keine Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und keine inhalativen Therapien.</p> |
| Abkürzungen: APAC: Asien-Pazifik; ITTI: Intention to treat (Infected); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; VAS: Visuelle Analogskala<br>Quellen: (5–7) |   |   |  |   |

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studien- und Analysepopulationen – RCT JapicCTI-153090 mit Baloxavir

| (JapicCTI-153090)                                  |              | Studienpopulation  |                  | Analysepopulation  |                 |
|--|--------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|
|  |              | Baloxavir<br>40 mg | Placebo          | Baloxavir<br>40 mg | Placebo         |
|  |              | N = 100<br>n (%)   | N = 100<br>n (%) | N = 90<br>n (%)    | N = 94<br>n (%) |
| Alter (Jahre)                                      | n            | 100                | 100              | 90                 | 94              |
|  | Mittelwert   | 37,3               | 37,4             | 38,1               | 37,2            |
|  | SD           | 10,6               | 10,6             | 10,5               | 10,7            |
|  | Min          | 20                 | 20               | 20                 | 20              |
|  | Median       | 38                 | 37               | 38                 | 37              |
|  | Max          | 63                 | 64               | 63,0               | 64,0            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                           | n            | 100                | 100              | 90,0               | 94,0            |
|  | Mittelwert   | 22,64              | 22,6             | 22,0               | 22,2            |
|  | SD           | 3,49               | 2,99             | 2,84               | 2,53            |
|  | Min          | 17,3               | 16,5             | 17,3               | 16,5            |
|  | Median       | 22,25              | 22,5             | 21,8               | 22,2            |
|  | Max          | 34,9               | 32,4             | 31,0               | 28,1            |
| Geschlecht   | Männlich     | 60 (60,0)          | 61 (61,0)        | 52 (57,8)          | 55 (58,5)       |
|  | Weiblich     | 40 (40,0)          | 39 (39,0)        | 38 (42,2)          | 39 (41,5)       |
| Geografische Region                                | Asien        | 100 (100,0)        | 100 (100,0)      | 90 (100)           | 94 (100)        |
| Ethnie   | Asiaten      | 100 (100)          | 100 (100)        | 90 (100)           | 94 (100)        |
| Ambulant/stationär                                 | Stationär    | 1 (1,0)            | 1 (1,0)          | 1 (1,1)            | 1 (1,1)         |
|  | Ambulant     | 99 (99,0)          | 99 (99,0)        | 89 (98,9)          | 93 (98,9)       |
| Raucher  | Ja           | 31 (31,0)          | 33 (33,0)        | 28 (31,1)          | 30 (31,9)       |
|  | Nein         | 69 (69,0)          | 67 (67,0)        | 62 (68,9)          | 64 (68,1)       |
| Ausgangswert<br>Symptom-<br>Gesamtscore            | n            | 100                | 100              | 90                 | 94              |
|  | Mittelwert   | 12,2               | 12,3             | 12,4               | 12,4            |
|  | SD           | 2,8                | 2,7              | 2,7                | 2,8             |
|  | Min          | 6                  | 5                | 6                  | 5               |
|  | Median       | 12                 | 13               | 12                 | 13              |
|  | Max          | 19                 | 18               | 19                 | 18              |
|  |              | ≤ 11               | 36 (36,0)        | 36 (36,0)          | 31 (34,4)       |
|  | ≥ 12         | 64 (64,0)          | 64 (64,0)        | 59 (65,6)          | 60 (63,8)       |
| Ausgangswert<br>Körpertemperatur<br>(Grad Celsius) | n            | 100                | 100              | 90                 | 94              |
|  | Mittelwert   | 38,5               | 38,46            | 38,46              | 38,45           |
|  | SD           | 0,45               | 0,45             | 0,42               | 0,43            |
|  | Min          | 38                 | 38               | 38                 | 38              |
|  | Median       | 38,4               | 38,4             | 38,4               | 38,4            |
|  | Max          | 40,1               | 40,1             | 40,1               | 39,7            |
| Dauer der Influenza<br>(Stunden)                   | ≥ 0 to ≤ 12  | 12 (12,0)          | 11 (11,0)        | 11 (12,2)          | 10 (10,6)       |
|  | > 12 to ≤ 24 | 28 (28,0)          | 42 (42,0)        | 25 (27,8)          | 39 (41,5)       |
|  | > 24 to ≤ 36 | 36 (36,0)          | 22 (22,0)        | 34 (37,8)          | 20 (21,3)       |
|  | > 36 to ≤ 48 | 24 (24,0)          | 25 (25,0)        | 20 (22,2)          | 25 (26,6)       |

| (JapicCTI-153090)                       |                        | Studienpopulation  |                  | Analysepopulation  |                 |
|---|------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|
|   |                        | Baloxavir<br>40 mg | Placebo          | Baloxavir<br>40 mg | Placebo         |
|   |                        | N = 100<br>n (%)   | N = 100<br>n (%) | N = 90<br>n (%)    | N = 94<br>n (%) |
| Influenzavirus Typ<br>durch Schnelltest | A                      | 76 (76,0)          | 76 (76,0)        | 68 (75,6)          | 71 (75,5)       |
|   | B                      | 24 (24,0)          | 24 (24,0)        | 22 (24,4)          | 23 (24,5)       |
| Virus-Subtypen                          | A/H1N1pdm              | 61 (61,0)          | 69 (69,0)        | 54 (60,0)          | 64 (68,1)       |
|   | A/H3NX                 | 12 (12,0)          | 6 (6,0)          | 11 (12,2)          | 6 (6,4)         |
|   | B                      | 24 (24,0)          | 23 (23,0)        | 22 (24,4)          | 22 (23,4)       |
|   | Gemischte<br>Infektion | 1 (1,0)            | 2 (2,0)          | 1 (1,1)            | 2 (2,1)         |
|   | Unbekannt              | 2 (2,0)            | 0                | 2 (2,2)            | 0               |
| Influenza Impfung                       | Ja                     | 37 (37,0)          | 31 (31,0)        | 32 (35,6)          | 30 (31,9)       |
|   | Nein                   | 63 (63,0)          | 69 (69,0)        | 58 (64,4)          | 64 (68,1)       |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung  
Quelle: (5, 27)

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CAPSTONE-1 mit Baloxavir

| CAPSTONE-1 (1601 T0831) |            | Studienpopulation <sup>a</sup> |                |
|-------------------------|------------|--------------------------------|----------------|
|                         |            | Baloxavir                      | Placebo        |
|                         |            | N=456<br>n (%)                 | N=231<br>n (%) |
| Alter (Jahre)           | n          | 456                            | 231            |
|                         | Mittelwert | 33,5                           | 33,9           |
|                         | SD         | 13,5                           | 13,7           |
|                         | Min        | 12                             | 12             |
|                         | Median     | 32                             | 33             |
|                         | Max        | 64                             | 64             |
| Größe (cm)              | n          | 456                            | 231            |
|                         | Mittelwert | 166,09                         | 166,8          |
|                         | SD         | 9,27                           | 8,65           |
|                         | Min        | 141,5                          | 143,1          |
|                         | Median     | 165,45                         | 166,4          |
|                         | Max        | 190,5                          | 190,5          |
| Körpergewicht (kg)      | n          | 456                            | 231            |
|                         | Mittelwert | 65,39                          | 67,88          |
|                         | SD         | 15,12                          | 15,57          |
|                         | Min        | 40,1                           | 40,6           |
|                         | Median     | 62,7                           | 66,2           |
|                         | Max        | 111,1                          | 136,9          |
|                         | < 80       | 377 (82,7)                     | 190 (82,3)     |
|                         | ≥ 80       | 79 (17,3)                      | 41 (17,7)      |

| CAPSTONE-1 (1601 T0831)                                   |   | Studienpopulation <sup>a</sup> |                |
|---|---|--------------------------------|----------------|
|   |   | Baloxavir                      | Placebo        |
|   |   | N=456<br>n (%)                 | N=231<br>n (%) |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                  | n   | 456                            | 231            |
|   | Mittelwert                                  | 23,6                           | 24,33          |
|   | SD  | 4,63                           | 5,07           |
|   | Min   | 15,3                           | 15,8           |
|   | Median                                      | 22,45                          | 23,5           |
|   | Max   | 39,9                           | 57,1           |
| Geschlecht  | Männlich                                    | 232 (50,9)                     | 120 (51,9)     |
|   | Weiblich                                    | 224 (49,1)                     | 111 (48,1)     |
| Geografische Region                                       | Japan/Asien                                 | 343 (75,2)                     | 175 (75,8)     |
|   | Rest der Welt                               | 113 (24,8)                     | 56 (24,2)      |
| Ethnie  | Native Amerikaner oder<br>Native aus Alaska | 0                              | 0              |
|   | Asiaten                                     | 349 (76,5)                     | 178 (77,1)     |
|   | Schwarze oder<br>Afroamerikaner             | 18 (3,9)                       | 11 (4,8)       |
|   | Native Hawaianer oder<br>Andere             | 0                              | 0              |
|   | Pazifische Inselbewohner                    |                                |                |
|   | Kaukasier                                   | 85 (18,6)                      | 40 (17,3)      |
|   | Andere                                      | 4 (0,9)                        | 2 (0,9)        |
| Ethnische Gruppe  | Hispanics oder Latinos                      | 32 (7,0)                       | 11 (4,8)       |
|   | Nicht Hispanics oder<br>Latinos             | 424 (93,0)                     | 220 (95,2)     |
|   | Nicht berichtet                             | 0                              | 0              |
|   | Unbekannt                                   | 0                              | 0              |
| Medikation vor Einschluss<br>in die Studie <sup>b</sup>   | Ja  | 165 (36,2)                     | 84 (36,4)      |
|   | Nein  | 291 (63,8)                     | 147 (63,6)     |
| Therapie vor Einschluss in<br>die Studie <sup>c</sup>     | Ja  | 1 (0,2)                        | 0              |
|   | Nein  | 455 (99,8)                     | 231 (100,0)    |
| Krankengeschichte <sup>d</sup>                            | Ja  | 197 (43,2)                     | 114 (49,4)     |
|   | Nein  | 259 (56,8)                     | 117 (50,6)     |
| Raucher   | Ja  | 94 (20,6)                      | 56 (24,2)      |
|   | Nein  | 362 (79,4)                     | 175 (75,8)     |
| Mahlzeit vor der<br>Verabreichung                         | Ja  | 271 (59,4)                     | 134 (58,0)     |
|   | Nein  | 185 (40,6)                     | 97 (42,0)      |
|   | Fehlend                                     | 0                              | 0              |
| Mahlzeit nach der<br>Verabreichung                        | Ja  | 358 (78,5)                     | 179 (77,5)     |
|   | Nein  | 94 (20,6)                      | 51 (22,1)      |
|   | Fehlend                                     | 4 (0,9)                        | 1 (0,4)        |
| Dauer zwischen Mahlzeit<br>und Verabreichung<br>(Stunden) | < 2   | 181 (39,7)                     | 90 (39,0)      |
|   | ≥ 2 bis ≤ 4                                 | 128 (28,1)                     | 70 (30,3)      |
|   | > 4   | 97 (21,3)                      | 43 (18,6)      |
|   | Fehlend                                     | 50 (11,0)                      | 28 (12,2)      |

| CAPSTONE-1 (1601 T0831)                                     |                     | Studienpopulation <sup>a</sup> |                         |
|---|---------------------|--------------------------------|-------------------------|
|   |                     | Baloxavir                      | Placebo                 |
|   |                     | N=456<br>n (%)                 | N=231<br>n (%)          |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore                            | n                   | 456                            | 231                     |
|   | Mittelwert          | 13,2 (3,2)                     | 13,5 (3,3)              |
|   | SD                  | -                              | -                       |
|   | Min                 | 5                              | 5                       |
|   | Median              | 13,0                           | 13,0                    |
|   | Max                 | 21                             | 21                      |
|   | ≤ 11<br>≥ 12        | 144 (31,6)<br>312 (68,4)       | 72 (31,2)<br>159 (68,8) |
| Ausgangswert Körpertemperatur (Grad Celsius)                | N                   | 453,0                          | 231,0                   |
|   | Mittelwert          | 38,47                          | 38,39                   |
|   | SD                  | 0,52                           | 0,50                    |
|   | Min                 | 36,3                           | 35,3                    |
|   | Median              | 38,30                          | 38,30                   |
|   | Max                 | 40,7                           | 41,0                    |
| Zeit bis zur Behandlung ab Ausbruch der Influenza (Stunden) | ≥ 0 to ≤ 12         | 60 (13,2)                      | 34 (14,7)               |
|   | > 12 to ≤ 24        | 178 (39,0)                     | 87 (37,7)               |
|   | > 24 to ≤ 36        | 139 (30,5)                     | 67 (29,0)               |
|   | > 36 to ≤ 48        | 79 (17,3)                      | 43 (18,6)               |
|   | Fehlend             | 0                              | 0                       |
| Influenza Virus-Subtyp durch Schnelltest                    | A                   | 371 (81,4)                     | 182 (78,8)              |
|   | B                   | 40 (8,8)                       | 19 (8,2)                |
|   | A und B             | 1 (0,2)                        | 2 (0,9)                 |
|   | Negativ             | 42 (9,2)                       | 28 (12,1)               |
|   | Unbekannt           | 2 (0,4)                        | 0                       |
| Influenza Virus-Subtyp durch RT-PCR                         | A/H1N1pdm           | 7 (1,5)                        | 7 (3,0)                 |
|   | A/H3                | 393 (86,2)                     | 196 (84,8)              |
|   | B                   | 38 (8,3)                       | 20 (8,7)                |
|   | Gemischte Infektion | 8 (1,8)                        | 3 (1,3)                 |
|   | Andere              | 10 (2,2)                       | 5 (2,2)                 |
|   | Negativ             | 0                              | 0                       |
| Influenza Impfung   | Ja                  | 108 (23,7)                     | 55 (23,8)               |
|   | Nein                | 348 (76,3)                     | 176 (76,2)              |

a: Die Analysepopulation entspricht der Studienpopulation.  
b: Medikation vor Einschluss in die Studie ist definiert als Einnahme aller Medikamente, die vor Einschluss in die Studie eingenommen wurden.  
c: Therapien vor Einschluss in die Studie sind definiert als Therapien, die vor Beginn der Studienbehandlung eingenommen wurden. Alle vorherigen Therapien (verschreibungspflichtige Medikamente, rezeptfreie Medikamente, medikamentenfreie Eingriffe), die von einem Patienten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studie eingenommen wurden.  
d: Die Krankengeschichte umfasst alle früher oder gleichzeitig aufgetretenen wesentlichen medizinischen Erkrankungen, wie z. B. Krankenhausaufenthalte, alle gleichzeitigen Erkrankungen und chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 12 Monate.  
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung  
Quelle: (6)



Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CAPSTONE-2 mit Baloxavir

| CAPSTONE-2               |                                     | Studienpopulation <sup>a</sup> |                  |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|
|                          |                                     | Baloxavir                      | Oseltamivir      |
|                          |                                     | N = 388<br>n (%)               | N = 389<br>n (%) |
| Alter (Jahre)            | n                                   | 388                            | 389              |
|                          | Mittelwert                          | 52,3                           | 51,1             |
|                          | SD                                  | 16,8                           | 17,0             |
|                          | Min                                 | 12                             | 12               |
|                          | Median                              | 55                             | 53               |
|                          | Max                                 | 84                             | 89               |
|                          | ≥ 12 bis ≤ 64                       | 275 (70,9)                     | 286 (73,5)       |
| ≥ 65 bis ≥ 75            | 113 (29,1)                          | 103 (26,5)                     |                  |
| Größe (cm)               | n                                   | 388                            | 389              |
|                          | Mittelwert                          | 165,8                          | 165,52           |
|                          | SD                                  | 9,68                           | 9,98             |
|                          | Min                                 | 121,9                          | 135              |
|                          | Median                              | 166                            | 165,1            |
|                          | Max                                 | 185,4                          | 191              |
| Körpergewicht (kg)       | n                                   | 388                            | 389              |
|                          | Mittelwert                          | 77,69                          | 79,49            |
|                          | SD                                  | 21,58                          | 23,37            |
|                          | Min                                 | 40,1                           | 40,2             |
|                          | Median                              | 73,85                          | 74,6             |
|                          | Max                                 | 158,2                          | 167,4            |
|                          | < 80                                | 239 (61,6)                     | 233 (59,9)       |
| ≥ 80                     | 149 (38,4)                          | 156 (40,1)                     |                  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | n                                   | 388                            | 389              |
|                          | Mittelwert                          | 28,10                          | 28,87            |
|                          | SD                                  | 6,85                           | 7,61             |
|                          | Min                                 | 15,8                           | 16,2             |
|                          | Median                              | 26,8                           | 27,10            |
|                          | Max                                 | 51,6                           | 58               |
| Geschlecht               | Männlich                            | 193 (49,7)                     | 191 (49,1)       |
|                          | Weiblich                            | 195 (50,3)                     | 198 (50,9)       |
| Geografische Region      | Asien                               | 159 (41,0)                     | 152 (39,1)       |
|                          | Nordamerika/Europa                  | 212 (54,6)                     | 220 (56,6)       |
|                          | Südliche Hemisphäre                 | 17 (4,4)                       | 17 (4,4)         |
| Ethnie                   | Amerikaner oder Eingeborene Alaskas | 1 (0,3)                        | 3 (0,8)          |
|                          | Asiaten                             | 167 (43,0)                     | 163 (41,9)       |
|                          | Schwarze oder Afroamerikaner        | 39 (10,1)                      | 29 (7,5)         |
|                          | Kaukasier                           | 178 (45,9)                     | 188 (48,3)       |
|                          | Andere                              | 3 (0,8)                        | 6 (1,5)          |
| Ethnische Gruppe         | Hispanics oder Latinos              | 62 (16,0)                      | 56 (14,4)        |
|                          | Nicht Hispanics oder Latinos        | 325 (83,8)                     | 331 (85,1)       |

| CAPSTONE-2  |                 | Studienpopulation <sup>a</sup> |                  |
|---|-----------------|--------------------------------|------------------|
|   |                 | Baloxavir                      | Oseltamivir      |
|   |                 | N = 388<br>n (%)               | N = 389<br>n (%) |
|   | Nicht berichtet | 1 (0,3)                        | 1 (0,3)          |
|   | Unbekannt       | 0                              | 1 (0,3)          |
| Medikation vor Einschluss in die Studie <sup>b</sup>        | Ja              | 329 (84,8)                     | 329 (84,6)       |
|   | Nein            | 59 (15,2)                      | 60 (15,4)        |
| Therapie vor Einschluss in die Studie <sup>c</sup>          | Ja              | 3 (0,8)                        | 2 (0,5)          |
|   | Nein            | 385 (99,2)                     | 387 (99,5)       |
| Krankengeschichte <sup>d</sup>                              | Ja              | 379 (97,7)                     | 382 (98,2)       |
|   | Nein            | 9 (2,3)                        | 7 (1,8)          |
| Raucher   | Ja              | 59 (15,2)                      | 66 (17,0)        |
|   | Nein            | 329 (84,8)                     | 323 (83,0)       |
| Mahlzeit vor der Verabreichung                              | Ja              | 246 (63,4)                     | 248 (63,8)       |
|   | Nein            | 142 (36,6)                     | 141 (36,2)       |
|   | Fehlend         | 0                              | 0                |
| Mahlzeit nach der Verabreichung                             | Ja              | 281 (72,4)                     | 274 (70,4)       |
|   | Nein            | 105 (27,1)                     | 112 (28,8)       |
|   | Fehlend         | 2 (0,5)                        | 3 (0,8)          |
| Dauer zwischen Mahlzeit und Verabreichung (Stunden)         | < 2             | 140 (36,1)                     | 138 (35,5)       |
|   | ≥ 2 bis ≤ 4     | 112 (28,9)                     | 98 (25,2)        |
|   | > 4             | 85 (21,9)                      | 109 (28,0)       |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore                            | n               | 388                            | 389              |
|   | Mittelwert      | 14,3 (3,7)                     | 14,2 (3,5)       |
|   | SD              | 3,7                            | 3,5              |
|   | Min             | 5                              | 5                |
|   | Median          | 15                             | 14               |
|   | Max             | 21                             | 21               |
|   |                 |                                |                  |
|   | ≤ 14            | 188 (48,5)                     | 201 (51,7)       |
|   | ≥ 15            | 200 (51,5)                     | 188 (48,3)       |
| Ausgangswert Körpertemperatur (Grad Celsius)                | n               | 386                            | 386              |
|   | Mittelwert      | 38,4                           | 38,4             |
|   | SD              | 0,42                           | 0,42             |
|   | Min             | 36,9                           | 37,2             |
|   | Median          | 38,3                           | 38,3             |
|   | Max             | 40,5                           | 40,3             |
| Zeit bis zur Behandlung ab Ausbruch der Influenza (Stunden) | ≥ 0 to ≤ 12     | 27 (7,0)                       | 37 (9,5)         |
|   | > 12 to ≤ 24    | 151 (38,9)                     | 119 (30,6)       |
|   | > 24 to ≤ 36    | 114 (29,4)                     | 141 (36,2)       |
|   | > 36 to ≤ 48    | 95 (24,5)                      | 92 (23,7)        |
|   | Fehlend         | 1 (0,3)                        | 0                |
| Influenza Virus-Subtyp durch Schnelltest                    | A               | 179 (46,1)                     | 204 (52,4)       |
|   | B               | 143 (36,9)                     | 144 (37,0)       |
|   | A und B         | 6 (1,5)                        | 0                |
|   | Negativ         | 60 (15,5)                      | 41 (10,5)        |
|   | Unbekannt       | 0                              | 0                |

| CAPSTONE-2   |                     | Studienpopulation <sup>a</sup> |                  |
|--|---------------------|--------------------------------|------------------|
|  |                     | Baloxavir                      | Oseltamivir      |
|  |                     | N = 388<br>n (%)               | N = 389<br>n (%) |
| Influenza Virus-Subtyp durch RT-PCR  | A/H1N1pdm           | 28 (7,2)                       | 35 (9,0)         |
|  | A/H3                | 182 (46,9)                     | 190 (48,8)       |
|  | B                   | 167 (43,0)                     | 149 (38,3)       |
|  | Gemischte Infektion | 4 (1,0)                        | 5 (1,3)          |
|  | Andere              | 7 (1,8)                        | 10 (2,6)         |
|  | Negativ             | 0                              | 0                |
| Influenza Impfung  | Ja                  | 91 (23,5)                      | 104 (26,7)       |
|  | Nein                | 297 (76,5)                     | 285 (73,3)       |
| Ausgangswert Influenza Virustiter [log <sub>10</sub> (TCID <sub>50</sub> /ml)]   | n                   | 378                            | 380              |
|  | Mittelwert          | 4,96                           | 5,25             |
|  | SD                  | 2,28                           | 2,27             |
|  | Min                 | 0,7                            | 0,7              |
|  | Median              | 5,20                           | 5,70             |
|  | Max                 | 10,0                           | 9,7              |
| Ausgangswert Influenza virus RNA [log <sub>10</sub> (Viruspartikel/ml)]  | n                   | 385                            | 387              |
|  | Mittelwert          | 6,72                           | 6,81             |
|  | SD                  | 1,43                           | 1,37             |
|  | Min                 | 2,2                            | 2,2              |
|  | Median              | 7,00                           | 7,00             |
|  | Max                 | 9,0                            | 9,3              |
| <p>a: Die Analysepopulation entspricht der Studienpopulation</p> <p>b: Medikation vor Einschluss in die Studie ist definiert als Einnahme aller Medikamente, die vor Einschluss in die Studie eingenommen wurden.</p> <p>c: Vorherige Therapien sind definiert als Therapien, die vor Beginn der Studienbehandlung eingenommen wurden. Alle vorherigen Therapien (verschreibungspflichtige Medikamente, rezeptfreie Medikamente, medikamentenfreie Eingriffe), die von einem Patienten innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studie eingenommen wurden.</p> <p>d: Die Krankengeschichte umfasst alle früher oder gleichzeitig aufgetretenen wesentlichen medizinischen Erkrankungen, wie z. B. Krankenhausaufenthalte, alle gleichzeitigen Erkrankungen und chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 12 Monate, eine Influenza-Impfung innerhalb der letzten sechs Monate und die Dauer der Influenza-Symptome.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (7)</p> |                     |                                |                  |

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

*geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Fragestellung**

JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 untersuchten, ob Baloxavir bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen wirksamer ist als Placebo. Zusätzlich wurde in CAPSTONE-1 auch der Vergleich von Baloxavir gegen Oseltamivir untersucht.

CAPSTONE-2 untersuchte, ob Baloxavir bei Patienten mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, wirksamer ist als Oseltamivir. Zusätzlich wurde in CAPSTONE-2 auch der Vergleich von Baloxavir gegen Placebo untersucht.

### **Interventionen**

In JapicCTI-153090 erhielten die Patienten eine Einmalgabe Baloxavir (10, 20 oder 40 mg) oder Placebo. In CAPSTONE-1 erhielten die Patienten eine Einmalgabe 40 mg oder 80 mg Baloxavir (in Abhängigkeit vom KG) oder Placebo oder 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über fünf Tage. In CAPSTONE-2 erhielten die Patienten eine Einmalgabe 40 mg oder 80 mg Baloxavir (in Abhängigkeit vom KG) oder Placebo oder 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über fünf Tage.

### **Vergleichstherapie**

Für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ist die ZVT „symptomatische Therapie“. Laut RKI sollten Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen symptomatisch therapiert werden und sich zu Hause auskurieren. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) versteht unter einer symptomatischen Therapie in erster Linie die Linderung von Symptomen wie Fieber (28). Aus der Wirkstoffgruppe der Antipyretika war die Einnahme von Paracetamol/Acetaminophen zur Senkung von Fieber und Linderung von Schmerzen in den drei Studien erlaubt. Damit ist die Anforderung des G-BA (9), dass eine symptomatische Therapie in allen Studienarmen möglich sein sollte, erfüllt und die Operationalisierung von Placebo in den Studien als ZVT entsprechend umgesetzt.

Für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, ist Oseltamivir die ZVT.

### **Studienziele**

Das Ziel der Studie JapicCTI-153090 war der Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Einzeldosen von Baloxavir (10, 20 und 40 mg) mit Placebo zur Behandlung der unkomplizierten Influenza bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im primären und nachrangig in den sekundären definierten Wirksamkeitsendpunkten. Weiterhin sollten die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS) unter Baloxavir (10, 20 und 40 mg) im Vergleich zu Placebo.

Das Ziel der Studie CAPSTONE-1 war der Vergleich der Wirksamkeit einer Einzeldosis 40 mg oder 80 mg Baloxavir in Abhängigkeit vom KG mit Placebo oder Oseltamivir, 75 mg zweimal täglich über fünf Tage, zur Behandlung der unkomplizierten Influenza bei Patienten ohne Risiko

für Influenza-bedingte Komplikationen. Weiterhin sollten die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome unter Baloxavir im Vergleich zu Placebo“ (TTAS).

Das Ziel der Studie CAPSTONE-2 war der Vergleich der Wirksamkeit einer Einzeldosis von Baloxavir mit Placebo oder Oseltamivir (75 mg zweimal täglich über fünf Tage), zur Behandlung der unkomplizierten Influenza bei Patienten ( $\geq 12$  Jahre) mit einem erhöhten Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen. Weiterhin sollten die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS).

### Studiendesign

JapicCTI-153090 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Doppel-Dummy-Studie mit paralleler Gruppenzuteilung. Das Zuteilungsverhältnis war 1 : 1 : 1 : 1 zu Baloxavir 10 mg, 20 mg, 40 mg (oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Placebo. Die Randomisierung erfolgte nach der stochastischen Minimierungsmethode stratifiziert nach den Faktoren Symptom-Gesamtscore zu Beginn ( $\leq 11$ ,  $\geq 12$ ) und Raucherstatus (Raucher, Nicht-Raucher). Es wurden insgesamt 400 Patienten im Alter von  $\geq 20$  bis  $< 65$  Jahren in 72 Zentren in Japan eingeschlossen. Die Studienphasen umfassten eine 1-tägige Behandlungsphase und eine 21-tägige Nachbeobachtungsphase (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18).

CAPSTONE-1 ist eine randomisierte, Placebo- und aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Doppel-Dummy-Studie der Phase 3 mit paralleler Gruppenzuteilung. Das Zuteilungsverhältnis war für Patienten der Altersgruppe 20-64 2 : 2 : 1 zu Baloxavir (40 oder 80 mg, oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Oseltamivir (75 mg, BID, Tag 1-5) oder Placebo. Patienten der Altersgruppe 12-19 Jahre wurden im Zuteilungsverhältnis 2 : 1 zu Baloxavir oder Placebo randomisiert. Zur Gewährleistung einer vergleichbaren Wirkstoffexposition erhielten Patienten mit einem KG  $< 80$  kg 40 mg Baloxavir und Patienten mit einem KG  $\geq 80$  kg 80 mg Baloxavir. Für jede Altersgruppe erfolgte die Randomisierung außerdem stratifiziert nach Region (Japan / Asien, Rest der Welt), KG des Patienten ( $< 80$  kg,  $\geq 80$  kg) und Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie ( $\leq 11$ ,  $\geq 12$ ). Es wurden insgesamt N = 1.585 Patienten in 297 Studienzentren (davon 141 in Japan und 149 in den USA; in 7 Zentren in Kanada erfolgte keine Rekrutierung) eingeschlossen und N = 1.436 randomisiert. Die Studienphasen umfassten eine 5-tägige Behandlungsphase und eine 17-tägige Nachbeobachtungsphase (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18).

CAPSTONE-2 ist eine randomisierte, Placebo- und aktiv kontrollierte, doppelblinde multizentrische Doppel-Dummy-Studie der Phase 3 mit paralleler Gruppenzuteilung. Das Zuteilungsverhältnis war 1 : 1 : 1 zu Baloxavir (40 oder 80 mg, oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Oseltamivir (75 mg, BID, Tag 1-5) oder Placebo. Zur Gewährleistung einer vergleichbaren Wirkstoffexposition erhielten Patienten mit einem KG  $< 80$  kg 40 mg Baloxavir und Patienten mit einem KG  $\geq 80$  kg 80 mg Baloxavir. Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie ( $\leq 14$ ,  $\geq 15$ ), bereits vorhandenem und verschlechtertem Symptom (ja, nein), Region (Asien, Rest der Welt) und KG des Patienten ( $< 80$  kg,  $\geq 80$  kg). Es wurden insgesamt N = 2.592 Patienten  $\geq 12$  Jahre in 551 Studienzentren (davon 242 in den USA, 142 in Japan, 48 in

APAC-Ländern (Asien-Pazifik inkl. Australien, Neuseeland, Philippinen und Süd-Korea), 98 in Europa (Belgien, Deutschland, Lettland, Polen, Rumänien, Spanien und Ungarn) und 21 in Südafrika) eingeschlossen und N = 2.184 (2.182 tatsächliche Zahl der Patienten, da zwei Patienten initial zwei Patienten-Kennungen zugewiesen wurden) randomisiert. Die Studienphasen umfassten eine fünftägige Behandlungsphase und eine 17-tägige Nachbeobachtungsphase (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18).

Die geplante und tatsächliche Beobachtungsdauer unterschied sich in allen drei Studien nicht. Sie wurden wie geplant abgeschlossen. Details zu Studienmethodik und -verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.

### Studienpopulationen

Tabelle 4-19 beschreibt die Demografie der Studienpopulation der Studie JapicCTI-153090 für die 40 mg Baloxavir- und die Placebo-Gruppe. In der ITTI-Population (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe) waren 60 % bzw. 61 % der Patienten männlich und durchschnittlich 37,3 bzw. 37,4 Jahre alt. Der mittlere BMI lag bei 22,64 bzw. 22,60. Der Schnelltest (Rapid Influenza Diagnostic Test, RIDT) ergab, dass jeweils 76 % der Patienten mit dem Influenzavirus Typ A und 24 % mit dem Influenzavirus Typ B infiziert waren. Die Virus-Typisierung zeigte, dass der vorherrschende Subtyp A/H1N1pdm (61 % bzw. 69 %), gefolgt vom Typ B (24 % bzw. 23 %) und Subtyp A/H3NX (12 % bzw. 6 %) war. Der mittlere Symptom-Gesamtscore lag bei 12,2 bzw. 12,3 zu Beginn der Studie. Der Anteil der geimpften Patienten lag bei 37,0 % bzw. 31,0 % (jeweils Baloxavir vs. Placebo).

Die Compliance lag bei 100 % (5). Der Prozentsatz der Patienten, der vor Studienbeginn irgendein Medikament einnahm, betrug 28,0 % in der Baloxavir- gegenüber 32,0 % in der Placebo-Gruppe (5). Der Prozentsatz der Patienten, die jegliche Begleitmedikation einnahm, betrug 84,0 % in der Baloxavir- bzw. 80,0 % in der Placebo-Gruppe. Paracetamol konnte zur Linderung von Fieber oder Schmerzen bis zu einer Maximaldosis von 1.500 mg/Tag eingesetzt werden und wurde von 79,0 % bzw. 78,0 % der Patienten der Studienpopulation eingenommen (5).

Tabelle 4-20 beschreibt die Demografie der Studienpopulation der Studie CAPSTONE-1 für die Baloxavir- und die Placebo-Gruppe. Die Verteilung der demografischen Basisdaten, einschließlich Geschlecht, Alter und BMI war zwischen der Baloxavir- und der Placebo-Gruppe für die ITTI-Population vergleichbar. Die Anteile der 12-19 Jahre alten Patienten lag bei 17,5 % bzw. 16,5 % in der Baloxavir- bzw. Placebo-Gruppe (6). Der Anteil der Kaukasier lag bei 18,6 % bzw. 17,3 %. Die Ausgangscharakteristika wie der Symptom-Gesamtscore und die Körpertemperatur zu Studienbeginn waren vergleichbar. Sowohl in der Baloxavir- als auch in der Placebo-Gruppe lag der Zeitraum zwischen dem Beginn der Influenza und dem Therapiestart zwischen > 12 und ≤ 24 Stunden. Es gab kein Ungleichgewicht im KG der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der asiatischen Patienten einschließlich Japaner in jeder Behandlungsgruppe reichte von 76,5 -77,1 %. Die Virus-Subtypisierung mittels RT-PCR zeigte, dass der vorherrschende Influenzavirusstamm der A/H3-Subtyp (86,2 % bzw. 84,8 %), gefolgt vom Typ B (8,3 % bzw. 8,7 %) und dem Subtyp A/H1N1pdm (1,5 % bzw. 3,0 %) in jeder Behandlungsgruppe war. Der RIDT wies das Virus vom Typ A in 81,4 % bzw. 78,8 % und das vom Typ B in 8,8 % bzw. 8,2 %

der Patienten nach. Ein negatives Schnelltest-Ergebnis wurde bei 9,2 % bis 12,1 % der Patienten in der Baloxavir- bzw. Placebo-Gruppe Behandlungsgruppe erzielt. Der Anteil der geimpften Patienten lag bei 23,7 % bzw. 23,8 %. Der Anteil der Patienten, die innerhalb von vier Stunden vor oder nach der Behandlung Nahrung zu sich nahmen, war in den Behandlungsgruppen ähnlich. Der Anteil der Patienten, die jeweils < 2 Stunden bzw. zwischen 2-4 Stunden bzw. > 4 Stunden vor oder nach der initialen Dosisgabe Nahrung zu sich nahm, betrug 39,0-39,7 % bzw. 28,1-30,3 % bzw. 18,6-21,3 %.

Die Compliance lag bei 100 % (6). Der Prozentsatz der Patienten, die vor Studienbeginn irgendein Medikament einnahm, betrug 36,2 % in der Baloxavir- bzw. 36,4 % in der Placebo-Gruppe. Der Prozentsatz der Patienten, die jegliche Begleitmedikation einnahm, betrug 39,2 % in der Baloxavir- bzw. 41,4 % in der Placebo-Gruppe (6). Paracetamol konnte zur Linderung von Fieber oder Schmerzen bis zu einer Maximaldosis von 3.000 mg/Tag eingesetzt werden und wurde von 6,6 % bzw. 4,8 % der Patienten der Studienpopulation eingenommen (6).

Tabelle 4-21 beschreibt die Demografie der Studienpopulation der Studie CAPSTONE-2 für die Baloxavir- und die Oseltamivir-Gruppe. Die Verteilung der demografischen Basisdaten, einschließlich Geschlecht, Alter, KG, BMI, Symptom-Gesamtscore, Körpertemperatur und Raucherstatus war im Allgemeinen zwischen der Baloxavir- und der Oseltamivir-Gruppe für die ITTI-Population vergleichbar, ebenso wie der Anteil der jugendlichen Patienten (12 bis 19 Jahre), der bei 4,9 % bzw. 5,7 % in der Baloxavir- bzw. Oseltamivir-Gruppe lag. Der Großteil der Patienten war Kaukasier (45,9 % bzw. 48,3 %), gefolgt von Asiaten (43 % bzw. 41,9 %). Die Virus-Subtypisierung mittels RT-PCR zeigte, dass der vorherrschende Influenzavirusstamm der A/H3-Subtyp (46,9 % bzw. 48,8 %), gefolgt vom Typ B (43 % bzw. 38,3 %) und dem Subtyp A/H1N1pdm (7,2 % bzw. 9,0 %) in jeder Behandlungsgruppe war. Der RIDT wies das Virus vom Typ A in 46,1 % bzw. 52,4 % und das vom Typ B in 36,9 % bzw. 37,0 % der Patienten nach. Ein negatives Schnelltest-Ergebnis wurde bei 15,5 % bzw. 10,5 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe festgestellt. Der Anteil der geimpften Patienten lag bei 23,5 % bzw. 26,7 %. Der Anteil der Patienten, der innerhalb von vier Stunden vor oder nach der Behandlung Nahrung zu sich nahm, war in den Behandlungsgruppen ähnlich. Der Anteil Patienten, der jeweils < 2 Stunden bzw. zwischen 2-4 Stunden bzw. > 4 Stunden vor oder nach der initialen Dosisgabe Nahrung zu sich nahm, betrug 35,5-36,1 % bzw. 25,2-28,9 % bzw. 21,9-28,0 %.

Die Compliance lag bei 100 % in der Baloxavir- bzw. bei 99,3 % in der Oseltamivir-Gruppe (7). Der Prozentsatz der Patienten, der vor Studienbeginn irgendein Medikament einnahm, betrug 84,8 % in der Baloxavir- bzw. 84,6 % in der Oseltamivir-Gruppe (7). Der Prozentsatz der Patienten, der jegliche Begleitmedikation einnahm, betrug 88,6 % in der Baloxavir- bzw. 87,0 % in der Oseltamivir-Gruppe (7). Die am häufigsten verwendete Begleitmedikation in allen Behandlungsgruppen war Metformin (11,8 % bzw. 13,3 % der Patienten). Paracetamol konnte zur Linderung von Fieber oder Schmerzen bis zu einer Maximaldosis von 3.000 mg/Tag eingesetzt werden und wurde von 3,4 % bzw. 2,6 % der Patienten eingenommen (7).

### Analysepopulationen

Zur Analysepopulation zählten in der Studie JapicCTI-153090 die Patienten der ITTI-Population ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht < 80 kg, bei denen die Diagnose der Influenza über einen Influenza-Schnelltest bestätigt wurde, die Baloxavir/Placebo erhalten hatten und Baloxavir entsprechend der Zulassung in einer Dosierung von 40 mg Baloxavir (Tabelle 4-19). Die Sicherheitspopulation umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert und nicht nach der zugeordneten Behandlung. Die Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation waren identisch und enthielten für Baloxavir 40 mg N = 90 und für Placebo N = 94 Patienten. Analog zur Gesamtstudienpopulation waren die Basisdaten der Patienten in der Baloxavir- und Placebo-Gruppe vergleichbar.

Zur Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) zählten in der Studie CAPSTONE-1 die Patienten der ITTI Population, bei denen die Diagnose der Influenza über eine RT-PCR an Tag 1 bestätigt wurde und die Baloxavir oder Placebo erhalten hatten (Tabelle 4-20). Die Sicherheitspopulation umfasste randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten der Sicherheitspopulation wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert und nicht nach der zugeordneten Behandlung. Im vorliegenden Dossier wird aufgrund der ZVT der Studienarm mit Patienten, die Oseltamivir erhalten hatten, ausgeschlossen und die Patienten, die Baloxavir und Placebo erhalten hatten, berücksichtigt. Die Wirksamkeitspopulation umfasste für Baloxavir N = 456 und für Placebo N = 231 Patienten und die Sicherheitspopulationen umfasste für Baloxavir N = 610 und Placebo N = 309 Patienten.

Zur Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) zählten in der Studie CAPSTONE-2 die Patienten der ITTI Population, bei denen die Diagnose der Influenza über eine RT-PCR an Tag 1 bestätigt wurde und die Baloxavir oder Placebo erhalten hatten (Tabelle 4-21). Die Sicherheitspopulation umfasste randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten der Sicherheitspopulation wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert. Im vorliegenden Dossier wird aufgrund der ZVT der Studienarm mit Patienten, die Placebo erhalten hatten, ausgeschlossen und die Patienten, die Baloxavir oder Oseltamivir erhalten hatten, berücksichtigt. Die Wirksamkeitspopulation umfasste für Baloxavir N = 388 und für Oseltamivir N = 389 Patienten und die Sicherheitspopulationen für Baloxavir N = 730 und für Oseltamivir N = 721 Patienten.

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

Die Populationen von JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 umfassten Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen, die von CAPSTONE-2 Patienten mit einem erhöhten Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln. JapicCTI-153090 hatte im Gegensatz zu den CAPSTONE-Studien nur japanische Patienten eingeschlossen.



### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

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

#### ***Allgemeine Patientencharakteristika***

Die Populationen umfassen männliche und weibliche Patienten und decken eine breite Altersspanne von  $\geq 12$  bis über 75 Jahre ab. Die Spanne des Gewichtes ist mit der deutschen Bevölkerung in dem entsprechenden Alter von 12-64 Jahren von 47,1-79,2 kg vergleichbar (29). CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 schließen bis zu 50 % Kaukasier ein. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Influenza in Abhängigkeit von der Ethnie klinisch anders verläuft. Die Impfquote von ca. 24-32% war geringfügig höher als die in Deutschland mit 25% (Saison 2014/2015 ab 18 Jahre) (30). Die Anzahl der Raucher von ca. 15-31 % ist mit der in Deutschland mit durchschnittlich 25,9 % (2017, Alter 15-65 Jahre) vergleichbar (31).

#### ***Krankheitsspezifische Kriterien***

In Bezug auf die in den jeweiligen Saisons der Studien vorherrschenden Virus-(Sub)typen ist die Übertragbarkeit gegeben (Tabelle 4-22). In dem Studienzeitraum von JapicCTI-153090 waren sowohl in Japan als auch in Deutschland jeweils Subtyp A/H1N1pdm und Typ B vorherrschend, bei CAPSTONE-1 A/H3 und bei CAPSTONE-2 jeweils A/H3 und B.

Tabelle 4-22: Vergleich Virus-(Sub)typen in den Studien-Ländern und Deutschland

| <b>JapicCTI-153090</b>   | <b>Virus-(Sub)typ</b> | <b>Studien-Länder<br/>Japan<sup>a</sup></b>         | <b>Deutschland<br/>(KW49/2015- KW17/2016)</b>                |
|--|-----------------------|---|--|
| Dez 2015-<br>April 2016  | A/H1N1pdm             | 61-71 %   | 41,7 %   |
|  | A/H3                  | 5,0-13 %  | 2,0 %  |
|  | B                     | 21,0-24,0 %   | 56,3 %   |
| <b>CAPSTONE-1</b>  | <b>Virus-(Sub)typ</b> | <b>Japan / Asien,<br/>Rest der Welt<sup>a</sup></b> | <b>Deutschland<br/>(KW49/2016 - KW16/2017)</b>               |
| Dezember 2016-<br>April 2017   | A/H1N1pdm             | 0-0,1 %   | 1,0 %  |
|  | A/H3                  | 90,7-93,1 %   | 88,3 %   |
|  | B                     | 4,0-5,6 %   | 10,7 %   |
| <b>CAPSTONE-2</b>  | <b>Virus-(Sub)typ</b> | <b>Asien / Rest der<br/>Welt<sup>a</sup></b>        | <b>Deutschland</b>   |
| Januar 2017-<br>April 2018   | A/H1N1pdm             | ca. 7 %   | <b>KW 1-20 2017: 1,1 %<br/>KW 40/2017-KW20/2018: 35,8 %</b>  |
|  | A/H3                  | ca. 48 %  | <b>KW 1-20 2017: 87,1 %<br/>KW 40/2017-KW20/2018: 3,8 %</b>  |
|  | B                     | ca. 43 %  | <b>KW 1-20 2017: 11,8 %<br/>KW 40/2017-KW20/2018: 60,4 %</b> |
| a: Die Informationen entstammen den jeweiligen CSR.<br>Abkürzung: CSR: Clinical Study Report; KW: Kalenderwoche<br>Quellen: (5–7, 32–34) |                       |   |  |

In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse für die Populationen der Studien aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpatienten mit den Patienten in Deutschland auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Baloxavir

| Studie          | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                 |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| JapicCTI-153090 | ja  | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |
| CAPSTONE-1      | ja  | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |
| CAPSTONE-2      | ja  | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Randomisierung der Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 erfolgte mittels eines Interactive Web bzw. Voice Response Systems. Es handelte sich um randomisierte, verblindete Studien mit parallelem Doppel-Dummy-Design. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Behandler und Patienten waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die drei Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 als niedrig eingestuft.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

In den Zulassungsstudien wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität (Sicherheitsendpunkt), Morbidität und Sicherheit erhoben. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden wegen der kurzen Studiendauer nicht untersucht. In Tabelle 4-24 findet sich eine Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Baloxavir

| Studie          | Mortalität                    | Morbidität                                    |   |                                    |   |   |  |  |  |           | Verträglichkeit |   |
|-----------------|-------------------------------|---|---|------------------------------------|---|---|--|--|--|-----------|-----------------|---|
|                 |                               | Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome | Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome | Zeit bis zum Abklingen des Fiebers | Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung | Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen | Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter | Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über RT-PCR | Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter | EQ-5D-VAS |                 |   |
|                 | Gesamtmortalität <sup>a</sup> |   |   |                                    |   |   |  |  |  |           |                 | Art und Häufigkeit von UE, SUE, Abbrüche wegen UE, AESI |
| JapicCTI-153090 | ja                            | ja  | ja  | ja                                 | n.e.  | ja  | n.e.   | n.e.   | ja   | ja        | ja              | ja  |
| CAPSTONE-1      | ja                            | ja  | ja  | ja                                 | ja  | ja  | ja   | ja   | ja   | ja        | ja              | ja  |
| CAPSTONE-2      | ja                            | ja <sup>b</sup>                               | [ <sup>c</sup> ]                                  | ja                                 | ja  | ja  | ja   | ja   | ja   | ja        | ja              | ja  |

a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Kategorie Verträglichkeit erfasst und wird dort beschrieben.  
b: In CAPSTONE-2 wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) erhoben und im Dossier dargestellt.  
c: In CAPSTONE-2 lautete dieser Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv)  
Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensionenvisuelle Analogskala; n.e.: Nicht erhoben; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis;  
Quellen: (5–7)

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten

indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Die Darstellung der Ergebnisse ist wie folgt aufgebaut:

### **Hauptanalysen**

Die Hauptanalysen in Form der Meta-Analysen aus RCT JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 stellen die maßgeblichen Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

**JapicCTI-153090, CAPSTONE-1, CAPSTONE-2:** Die Ergebnisse der werttragenden Endpunkte der Einzelstudien werden für die Analysepopulationen tabellarisch dargestellt. Bei TTE-Analysen zusätzlich: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Analysepopulationen.

**Meta-Analyse JapicCTI-153090/CAPSTONE-1:** Textuelle Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analysen und Darstellung der Forest Plots für die Analysepopulationen.

### **Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen**

Um die Ergebnissicherheit der Hauptanalyse zu unterstützen, wurden verschiedene Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen durchgeführt.

**JapicCTI-153090, CAPSTONE-1, CAPSTONE-2:** Textuelle Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Analysepopulation.  
(Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt)

**Meta-Analyse JapicCTI-153090/CAPSTONE-1:** Textuelle Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die Analysepopulation.  
(Forest Plots der Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt)

Im Folgenden werden für die werttragenden, patientenrelevanten Endpunkte die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse dargestellt. Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt jeweils in Form eines zusammenfassenden Fazits.

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

**4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**

Die Ergebnisse sind im Kapitel 0 zur Verträglichkeit dargestellt.

**4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT****4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome**

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS)

| Studie                        | Operationalisierung  |
|-------------------------------|--|
| JapicCTI-153090<br>CAPSTONE-1 | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Zur Beurteilung des Ansprechens wurde der primäre Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (Time to alleviation of symptoms, TTAS) erhoben. TTAS war definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur Besserung der sieben Influenza-Symptome Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Müdigkeit. Zu den vier systemischen Symptomen gehörten Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Müdigkeit, zu den drei respiratorischen Symptomen Husten, Halsschmerzen und nasale Kongestion. Die Besserung der Influenza-Symptome wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem alle sieben Influenza-Symptome vom Patienten im elektronischen Tagebuch (eCRF) mit 0 (keine) oder 1 (leicht) bewertet wurden, und zwar für eine Dauer von mindestens 21,5 Stunden (24 Stunden –10 %). Der Schweregrad der sieben Influenza-Symptome wurde beim Endpunkt TTAS vom Patienten selbst auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, leicht; 2, moderat; 3, schwer) bewertet (5–7).</p> <p>Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen werden als schwerwiegende Symptome eingestuft. Die patientenindividuelle Ausprägung und Wahrnehmung der Einzelsymptome ist ausschlaggebend für die individuelle Krankheitslast. Die zusammenfassende Betrachtung der Einzelsymptome ermöglicht einen Vergleich von Krankheitsverläufen mit unterschiedlichen Symptommustern.</p> <p>Der Unterschied von einer Kategorie auf der Symptomskala ist als minimal relevante Änderung (MID, minimal important difference) zu bewerten.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patientenrelevant (9).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung erfolgte an Tag 1 zum Therapiebeginn (bei Start nach 18 Uhr entfiel die abendliche Dokumentation), von Tag 2 bis Tag 9 zweimal täglich (morgens bis 11:59 Uhr und abends nach 18:00 Uhr) und von Tag 10 bis Tag 14 einmal täglich (abends nach 18:00 Uhr). Der Patient dokumentierte die Ergebnisse in den fest vorgeschriebenen Zeitfenstern in ePRO (elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte). Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p>Vor Beginn der Studienbehandlung am ersten Tag wies der Studienarzt, sein Vertreter oder der Studienkoordinator den Patienten in das System ein und ließ ihn dann die Ergebnisse der ersten Bewertungen aufzeichnen.</p> <p><b>Imputation und Zensurierung</b></p> <p>Für JapicCTI-153090 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren, 40 mg Baloxavir (N = 90) oder Placebo erhalten hatten und weniger als 80 kg wogen (N = 94). Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> |



| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>Patienten, die keine Besserung der Symptome zum letzten Beobachtungszeitpunkt hatten, wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231). Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Patienten, die keine Besserung der Symptome während der verblindeten Studienphase hatten, wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Dies galt nicht für die Sensitivitätsanalyse „TTAS ohne Husten“:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wenn nach dem Ausgangswert keine weiteren Erhebungen der Symptome erfolgten, wurde von fehlenden Daten ausgegangen.</li> <li>– Für die Sensitivitätsanalyse wurden Patienten, die keine Besserung der Symptome aufwiesen, wie folgt behandelt: Für Patienten, die die Studie abbrachen und noch Influenza-Symptome zeigten, wurde TTAS zu Tag 14 zensiert. Wenn Patienten wegen UE oder fehlender Wirksamkeit abbrachen, wurde zu Tag 14 zensiert und bei anderen Gründen zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.</li> </ul> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome</p> <p>Meta-Analyse JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen</b></p> <p>Sensitivitätsanalyse für die Hauptanalysen unter Verwendung des stratifizierten verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice</p> <p>Für TTAS wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse für die Gesamtstudienpopulation für „TTAS ohne Husten“ für Baloxavir vs. Placebo durchgeführt.</p> |

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) in RCT mit Baloxavir

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| JapicCTI-153090 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-1      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt TTAS lag in den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

### Hauptanalysen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) aus RCT mit Baloxavir

| Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                   | Statistische Analysen          |                      |                      |                     |
|---|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|   |                                   |                   | Median in Stunden<br>[95 %-KI] |                      | rHR<br>[95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  | Baloxavir                         | Placebo           | Baloxavir                      | Placebo              |                      |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i>   |                                   |                   |                                |                      |                      |                     |
| JapicCTI-153090 <sup>b</sup>  | 84/90<br>(93,3)                   | 90/94<br>(95,7)   | 50,4<br>[44,5; 65,5]           | 79,0<br>[67,6; 89,5] | 0,85<br>[0,62; 1,15] | 0,2935              |
| CAPSTONE-1  | 426/455<br>(93,6)                 | 212/230<br>(92,2) | 53,7<br>[49,5; 58,5]           | 80,2<br>[72,6; 87,1] | 0,72<br>[0,61; 0,85] | < 0,0001            |
| a: Zweiseitiger log-rank Test<br>b: Analyse von Patienten mit einem KG < 80 kg<br>Abkürzungen: rHR: reverse Hazard Ratio Placebo versus Baloxavir; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall;<br>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten<br>Quellen: (35, 36) |                                   |                   |                                |                      |                      |                     |

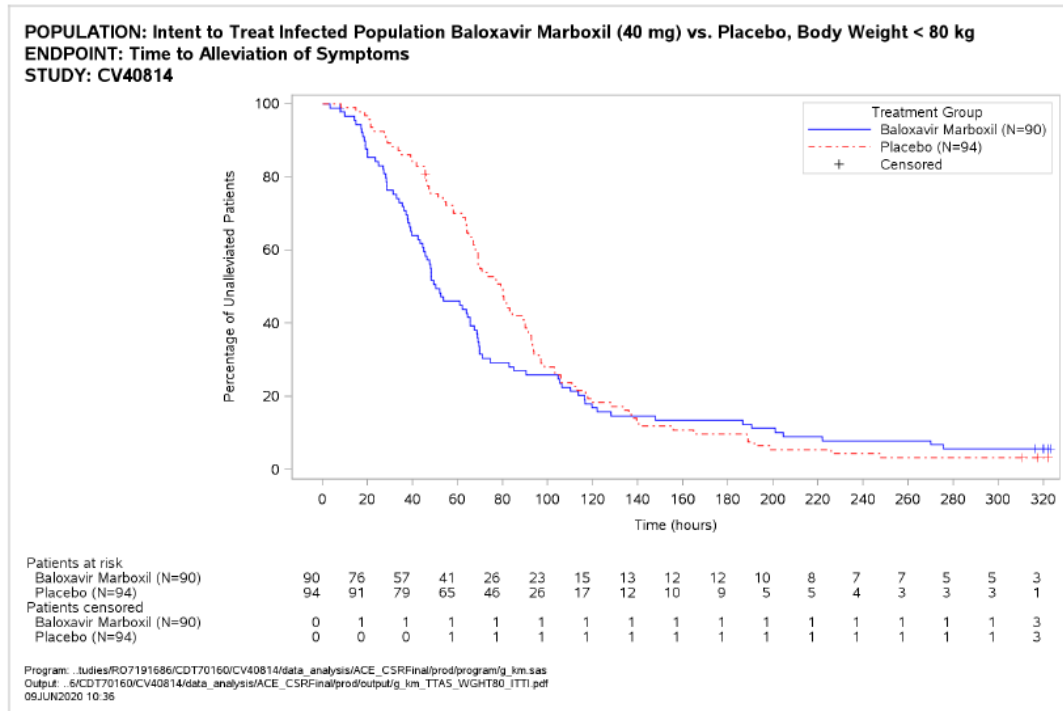


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) (JapicCTI-153090 mit Baloxavir)

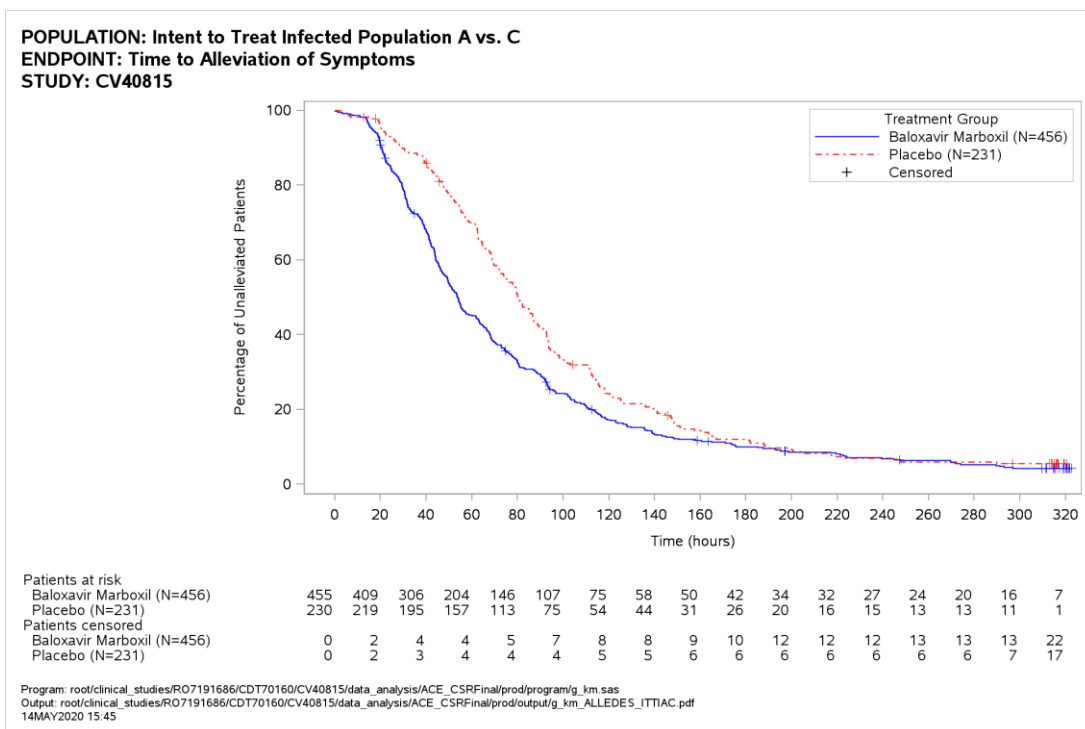


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) (CAPSTONE-1 mit Baloxavir)

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

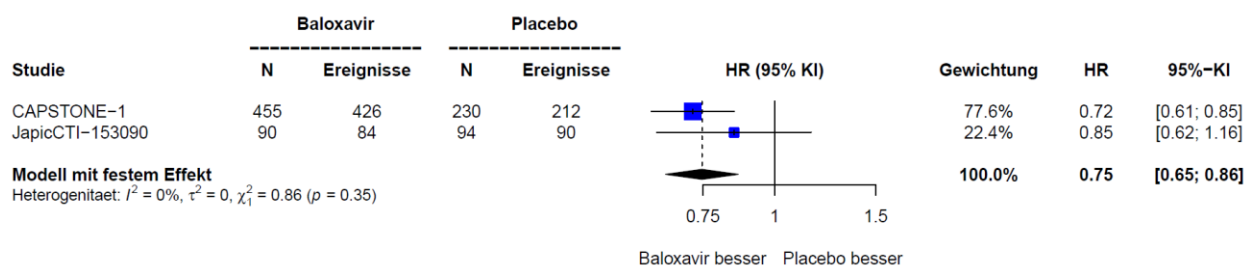


Abbildung 4: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) aus RCT; Baloxavir versus Placebo

### Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen

Die textuelle Darstellung findet sich unter „Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS)“.

### Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS)

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

In CAPSTONE-1 hat Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Unter Baloxavir betrug die Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome CAPSTONE-1 im Median 53,7 Stunden, während dies unter Placebo im Median 80,2 Stunden waren. Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung der Influenza-Symptome im Vergleich zu Baloxavir um 28 % reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,72 [0,61; 0,85];  $p < 0,0001$ ). Das gleichgerichtete Ergebnis für JapicCTI-153090 bestätigt dies. Unter Baloxavir betrug die Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome in JapicCTI-153090 im Median 50,4 Stunden, während dies unter Placebo im Median 79,0 Stunden waren. Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung der Influenza-Symptome im Vergleich zu Baloxavir um 15 % reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,85 [0,62; 1,15];  $p = 0,2935$ ) (Tabelle 4-27).

In der Meta-Analyse liegt keine statistisch signifikante Heterogenität vor ( $I^2 = 0$ ;  $p = 0,35$ ). In der Meta-Analyse zeigt Baloxavir einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung der Influenza-Symptome im Vergleich zu Baloxavir um 25 % reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,75 [0,65; 0,86]) (Abbildung 4).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse/Ergänzenden Analysen mittels Wilcoxon Test bestätigen die Hauptanalysen: In der Sensitivitätsanalyse zeigte Baloxavir für Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen in beiden Einzelstudien für TTAS einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo (JapicCTI-153090:  $p = 0,0041$ ; CAPSTONE-1:  $p < 0,0001$ ). Die Tabelle befindet sich in Anhang 4-G.

Die ergänzende Analyse für die Gesamtstudienpopulation von CAPSTONE-1 für „TTAS ohne Husten“ zeigte für Baloxavir einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo (Median 47,1 [95 %-KI: 44,0; 51,0] vs. 71,9 [95 %-KI: 66,2; 79,4] Stunden, Differenz -24,7 Stunden,  $p < 0,001$  mittels Wilcoxon Test) (6). Die Tabelle befindet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Besserung der individuellen Influenza-Symptome

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv)

| Studie                        | Operationalisierung  |
|-------------------------------|--|
| JapicCTI-153090<br>CAPSTONE-1 | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Zur Beurteilung des Ansprechens wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS_indiv) Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Müdigkeit erhoben. Der Endpunkt TTAS_indiv definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur Besserung der sieben individuellen Influenza-Symptome. Der Schweregrad der sieben Influenza-Symptome wurde vom Patienten selbst auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, leicht; 2, moderat; 3, schwer) bewertet.</p> <p>Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen werden als schwerwiegende Symptome eingestuft. Die patientenindividuelle Ausprägung und Wahrnehmung der Einzelsymptome ist ausschlaggebend für die individuelle Krankheitslast. Die zusammenfassende Betrachtung der Einzelsymptome ermöglicht einen Vergleich von Krankheitsverläufen mit unterschiedlichen Symptommustern.</p> <p>Der Unterschied von einer Kategorie auf der Symptomskala ist als minimal relevante Änderung (MID) zu bewerten.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patienten-relevant (9).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung erfolgte an Tag 1 zum Therapiebeginn (bei Start nach 18 Uhr entfiel die abendliche Dokumentation), von Tag 2 bis Tag 9 zweimal täglich (morgens bis 11:59 Uhr und abends nach 18:00 Uhr) und von Tag 10 bis Tag 14 einmal täglich (abends nach 18:00 Uhr). Der Patient dokumentierte die Ergebnisse in den fest vorgeschriebenen Zeitfenstern in ePRO. ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><b>Imputation und Zensurierung</b></p> <p>Für JapicCTI-153090 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren, 40 mg Baloxavir (N = 90) oder Placebo erhalten hatten und weniger als 80 kg wogen (N = 94). Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Patienten, deren Symptom zu Studienbeginn mit 0 (keine) oder 1 (leicht) bewertet wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231). Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt keine Besserung des individuellen Symptoms zeigten, wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt für dieses Symptom zensiert. Bei Patienten, bei denen ein Symptomscore zum Datum und Zeitpunkt der Beurteilung fehlte, wurde die fehlende Bewertung konservativ als mäßig oder schwer gewertet. Patienten, deren Symptom zu Studienbeginn mit 0 (keine) oder 1 (leicht) bewertet wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome<br/>Meta-Analyse JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Sensitivitätsanalyse für die Hauptanalysen unter Verwendung des stratifizierten verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice</p> |

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv) in RCT mit Baloxavir

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| JapicCTI-153090 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-1      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt TTAS\_indiv lag in den Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

## Hauptanalyse

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv) aus RCT mit Baloxavir

| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS_indiv)  | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                 | Statistische Analysen       |                      |                      |                     |
|---|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|   |                                |                 | Median in Stunden [95 %-KI] |                      | rHR [95 %-KI]        | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  | Baloxavir                      | Placebo         | Baloxavir                   | Placebo              |                      |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i> |                                |                 |                             |                      |                      |                     |
| <b>JapicCTI-153090<sup>b</sup></b><br>Anzahl Patienten  | 90                             | 94              |                             |                      |                      |                     |
| Husten  | 69/72<br>(95,8)                | 68/70<br>(97,1) | 22,3<br>[15,4; 29,4]        | 33,2<br>[21,2; 51,4] | 0,89<br>[0,63; 1,25] | 0,4978              |

| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS-indiv)  | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                | Statistische Analysen       |                   |                   |                     |
|---|--------------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
|   |                                |                | Median in Stunden [95 %-KI] |                   | rHR [95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  | Baloxavir                      | Placebo        | Baloxavir                   | Placebo           |                   |                     |
| Halsschmerzen   | 50/50 (100)                    | 45/45 (100)    | 30,5 [17,3; 43,4]           | 27,6 [18,3; 45,2] | 1,15 [0,76; 1,76] | 0,5061              |
| Kopfschmerzen   | 50/51 (98,0)                   | 54/55 (98,2)   | 38,4 [28,6; 44,5]           | 43,7 [29,7; 53,6] | 0,63 [0,42; 0,97] | 0,0340              |
| Nasale Kongestion   | 42/43 (97,7)                   | 45/46 (97,8)   | 21,9 [14,8; 28,7]           | 43,9 [22,1; 69,0] | 0,51 [0,32; 0,82] | 0,0049              |
| Fieber oder Schüttelfrost   | 85/86 (98,8)                   | 88/89 (98,9)   | 22,9 [19,6; 28,1]           | 28,8 [21,1; 33,4] | 0,74 [0,54; 1,02] | 0,0653              |
| Muskel- oder Gelenkschmerzen  | 66/67 (98,5)                   | 64/65 (98,5)   | 25,4 [19,8; 28,9]           | 39,5 [28,7; 47,1] | 0,60 [0,42; 0,87] | 0,0064              |
| Müdigkeit   | 69/70 (98,6)                   | 74/74 (100)    | 31,1 [23,0; 42,7]           | 42,6 [30,3; 53,2] | 0,72 [0,51; 1,01] | 0,0562              |
| <b>CAPSTONE-1 Anzahl Patienten</b>  | 456                            | 231            |                             |                   |                   |                     |
| Husten  | 294/308 (95,5)                 | 162/171 (94,7) | 38,3 [30,3; 43,5]           | 61,4 [44,8; 69,5] | 0,74 [0,61; 0,90] | 0,0021              |
| Halsschmerzen   | 244/249 (98,0)                 | 116/119 (97,5) | 31,5 [27,3; 39,2]           | 40,5 [31,8; 48,3] | 0,77 [0,61; 0,96] | 0,0210              |
| Kopfschmerzen   | 290/296 (98,0)                 | 148/153 (96,7) | 26,1 [22,9; 29,8]           | 37,9 [25,8; 42,2] | 0,78 [0,64; 0,96] | 0,0178              |
| Nasale Kongestion   | 266/277 (96,0)                 | 146/153 (95,4) | 31,8 [29,9; 38,7]           | 52,5 [41,5; 62,7] | 0,77 [0,63; 0,95] | 0,0140              |
| Fieber oder Schüttelfrost   | 400/408 (98,0)                 | 208/214 (97,2) | 20,9 [20,0; 21,9]           | 25,8 [21,7; 31,5] | 0,70 [0,59; 0,83] | < 0,0001            |
| Muskel- oder Gelenkschmerzen  | 345/353 (97,7)                 | 162/169 (95,9) | 23,2 [21,4; 26,3]           | 31,3 [25,5; 39,2] | 0,75 [0,62; 0,91] | 0,0038              |
| Müdigkeit   | 352/361 (97,5)                 | 181/188 (96,3) | 25,3 [22,0; 29,2]           | 40,5 [31,2; 46,8] | 0,72 [0,60; 0,86] | 0,0003              |
| <p>a: Zweiseitiger log-rank Test<br/> b: Analyse von Patienten mit einem KG &lt; 80 kg<br/> Abkürzungen: rHR: reverse Hazard Ratio Placebo bzw. Oseltamivir versus Baloxavir; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten<br/> Quellen: (37, 38)</p> |                                |                |                             |                   |                   |                     |



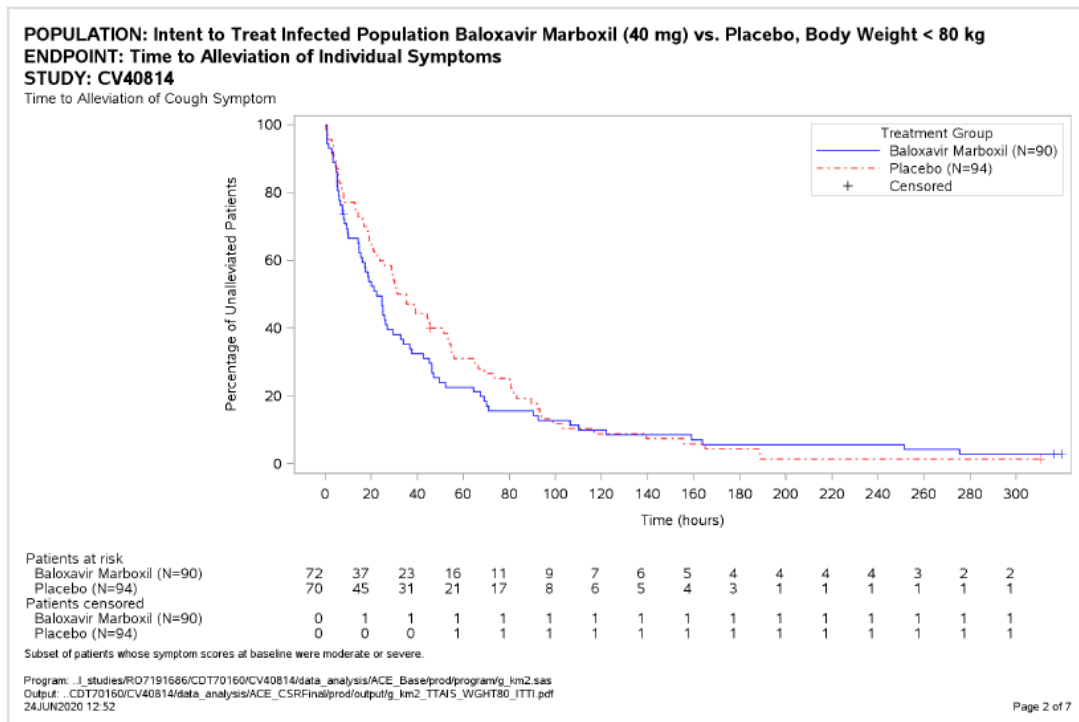


Abbildung 5: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Husten (JapicCTI-153090 mit Baloxavir)

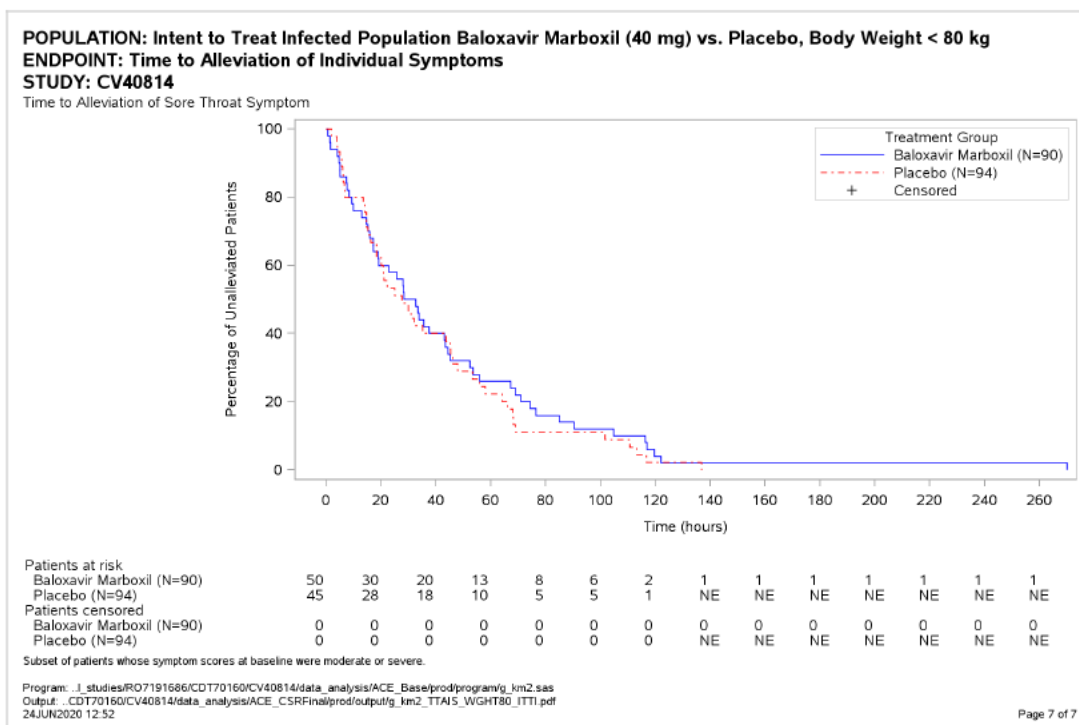


Abbildung 6: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Halsschmerzen (JapicCTI -153090 mit Baloxavir)

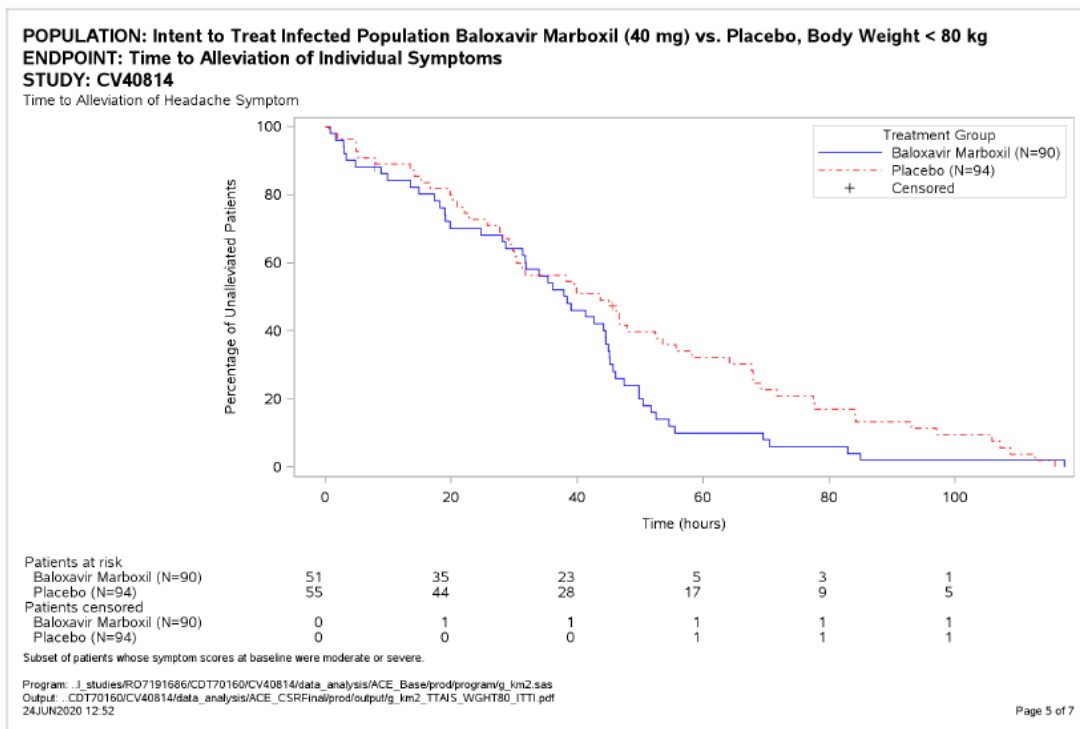


Abbildung 7: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Kopfschmerzen (JapicCTI -153090 mit Baloxavir)

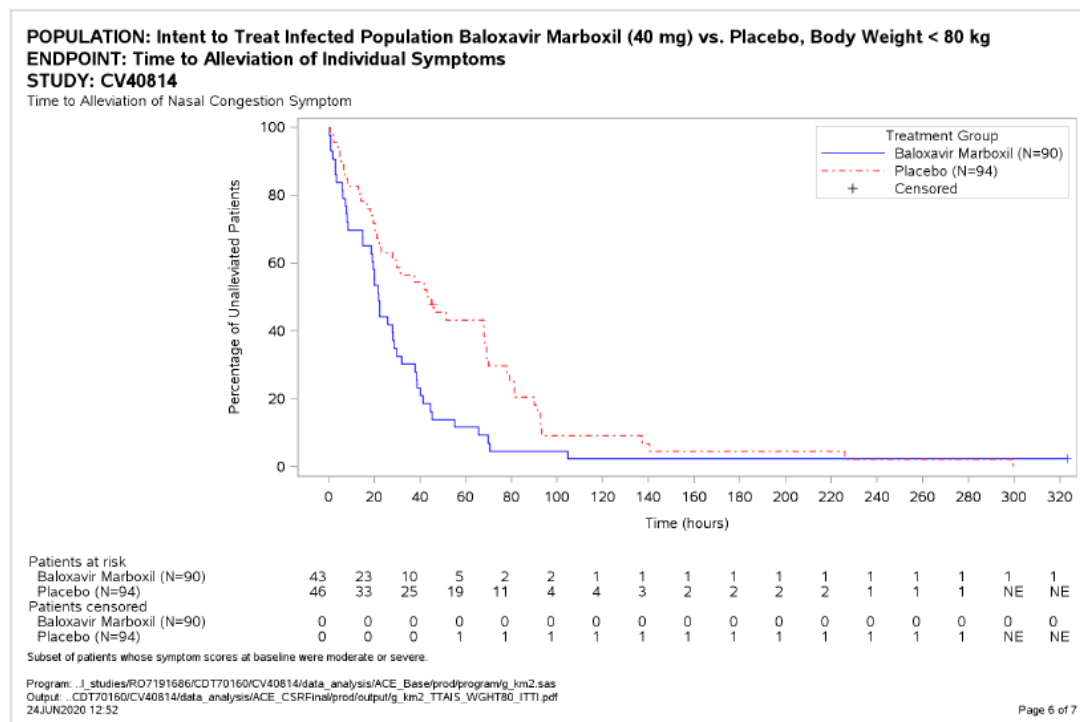


Abbildung 8: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom nasale Kongestion (JapicCTI -153090 mit Baloxavir)

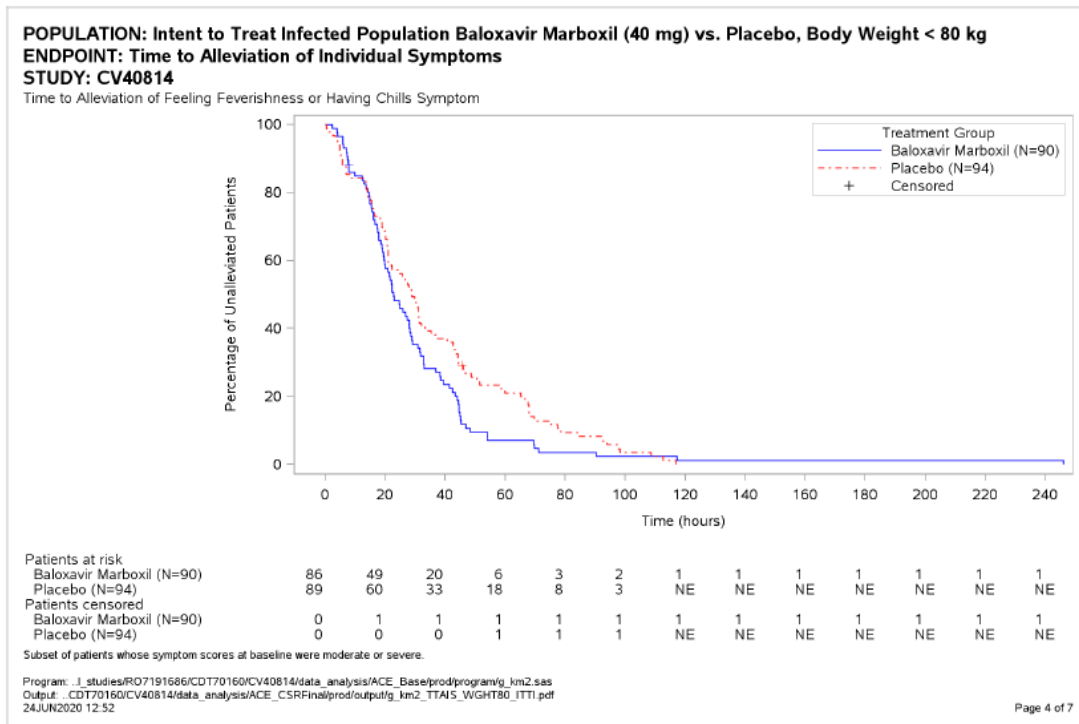


Abbildung 9: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom, Fieber oder Schüttelfrost (JapicCTI -153090 mit Baloxavir)

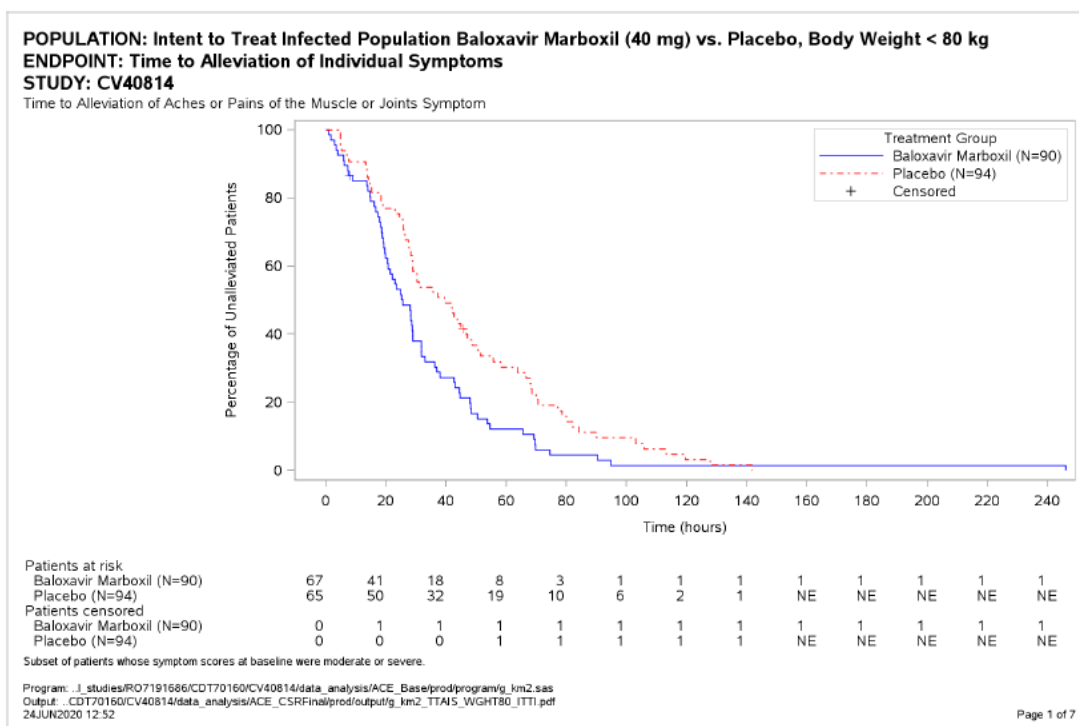


Abbildung 10: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom, Muskel- oder Gelenkschmerzen (JapicCTI -153090 mit Baloxavir)



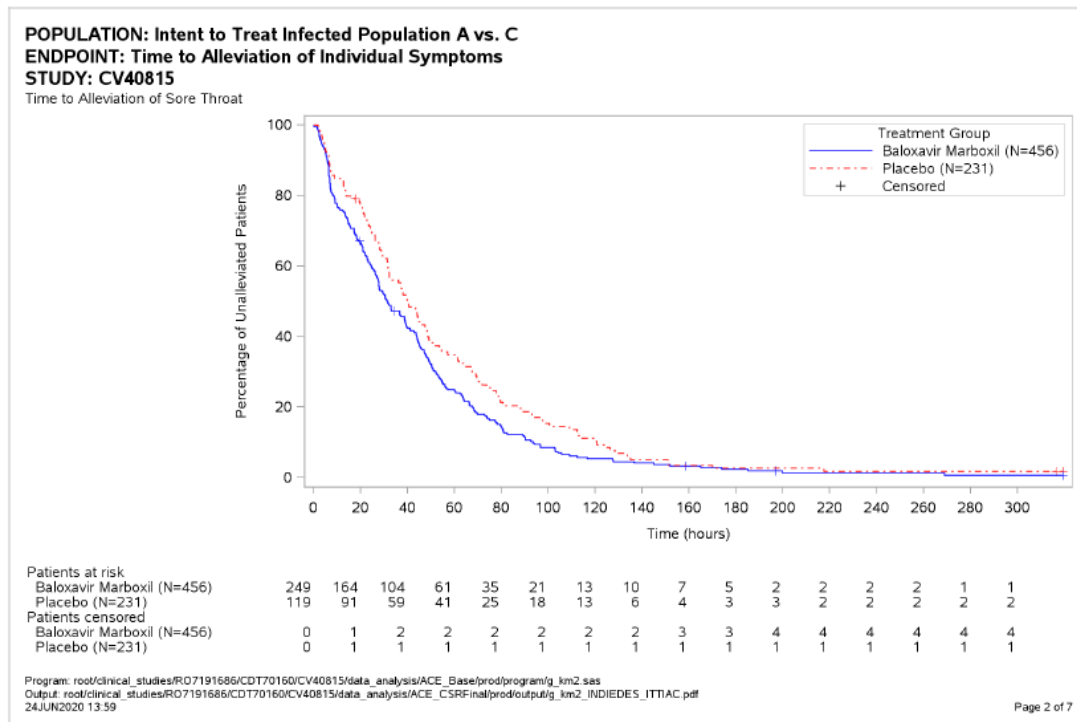


Abbildung 13: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Halsschmerzen (CAPSTONE-1 mit Baloxavir)

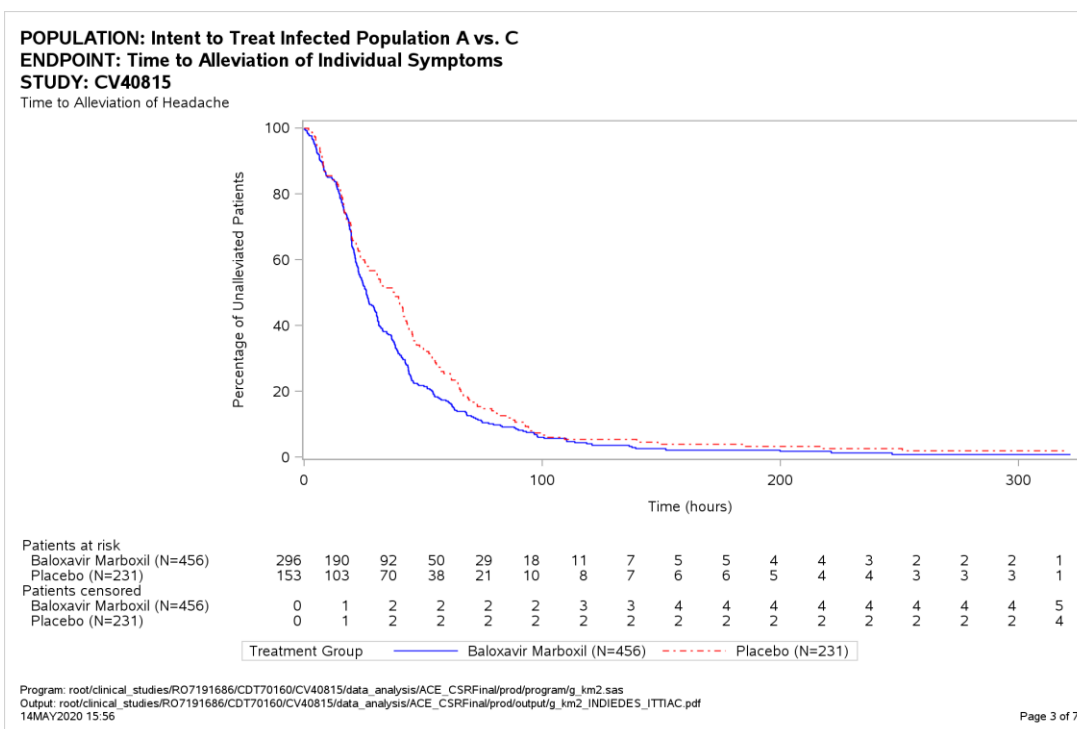


Abbildung 14: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Kopfschmerzen (CAPSTONE-1 mit Baloxavir)

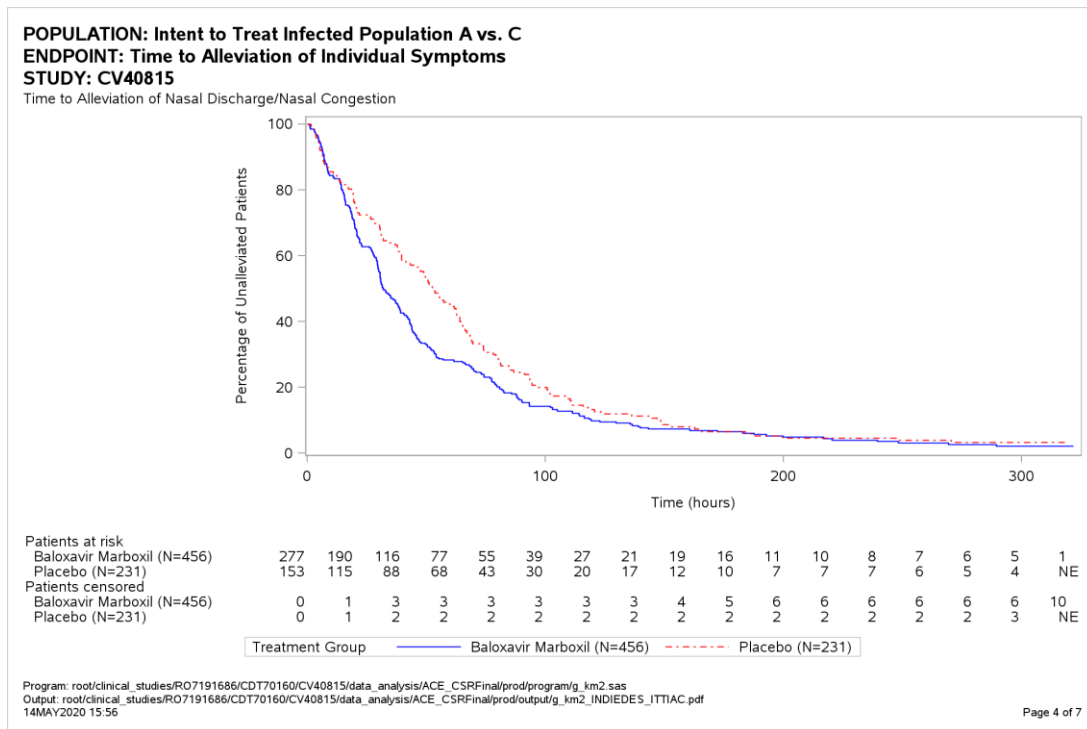


Abbildung 15: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom nasale Kongestion (CAPSTONE-1 mit Baloxavir)

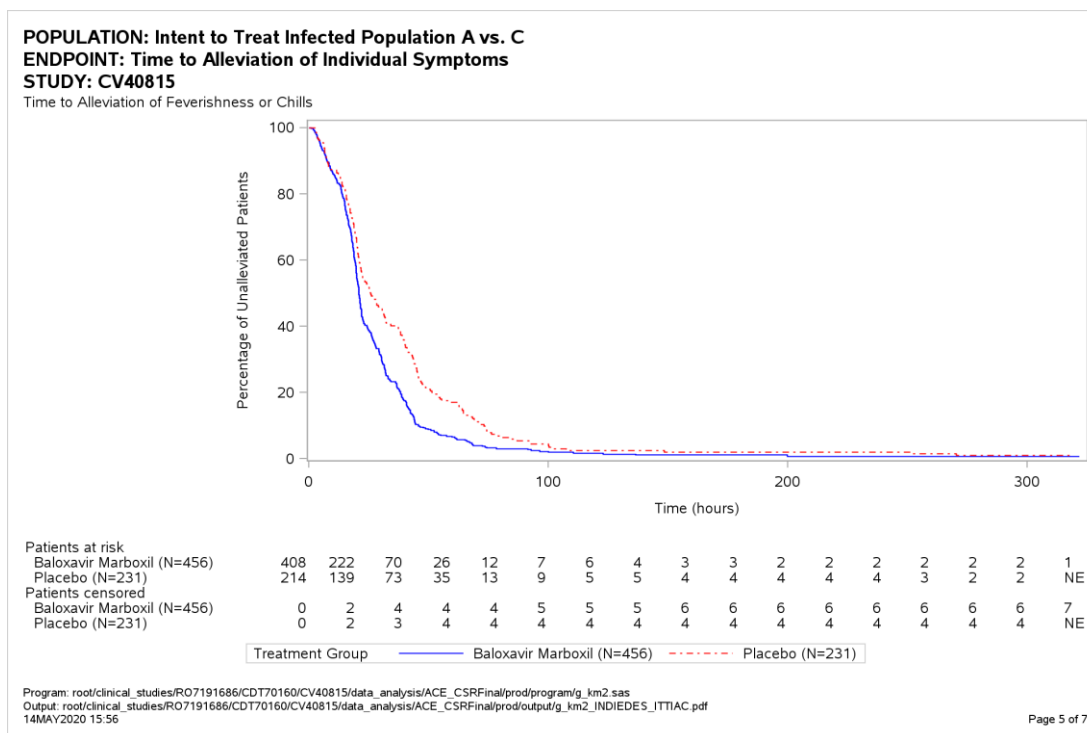


Abbildung 16: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom, Fieber oder Schüttelfrost (CAPSTONE-1 mit Baloxavir)

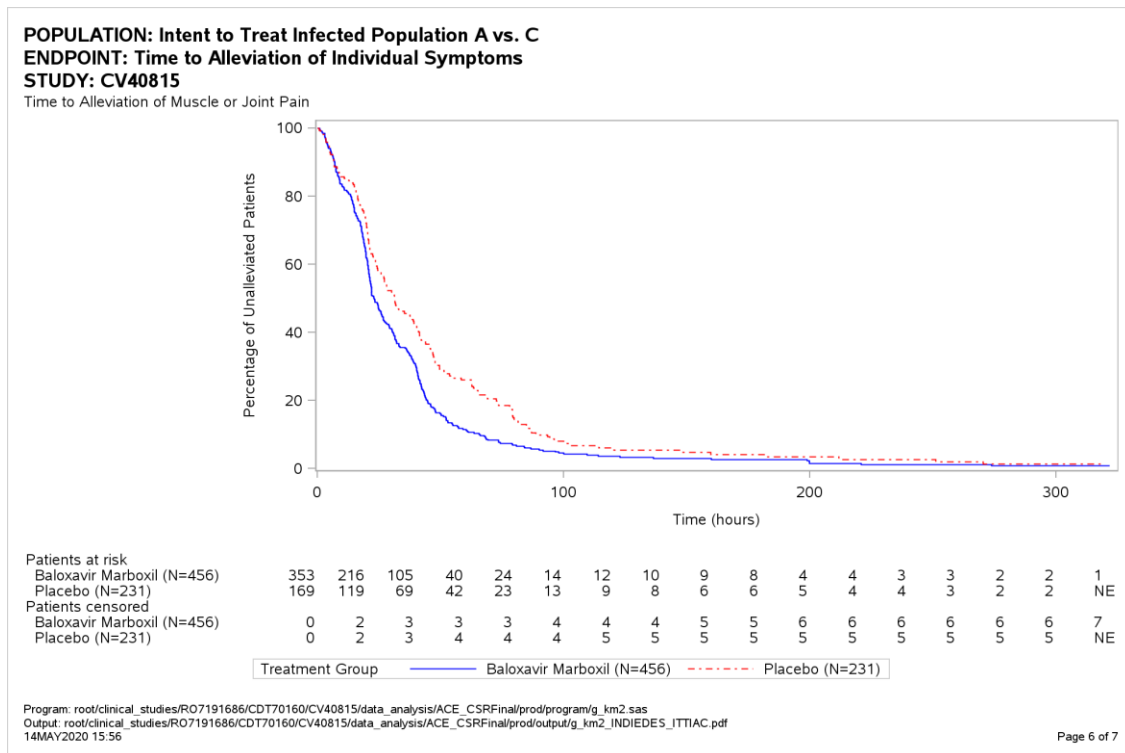


Abbildung 17: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom, Muskel- oder Gelenkschmerzen (CAPSTONE-1 mit Baloxavir)

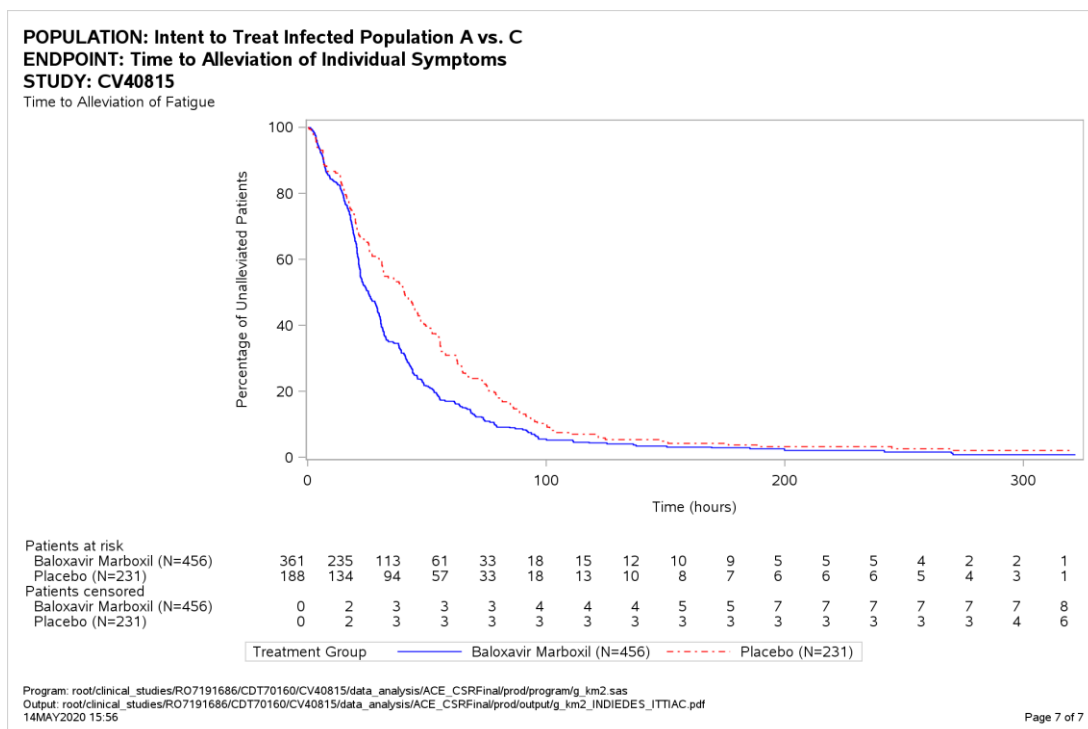


Abbildung 18: „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Müdigkeit (CAPSTONE-1 mit Baloxavir)

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

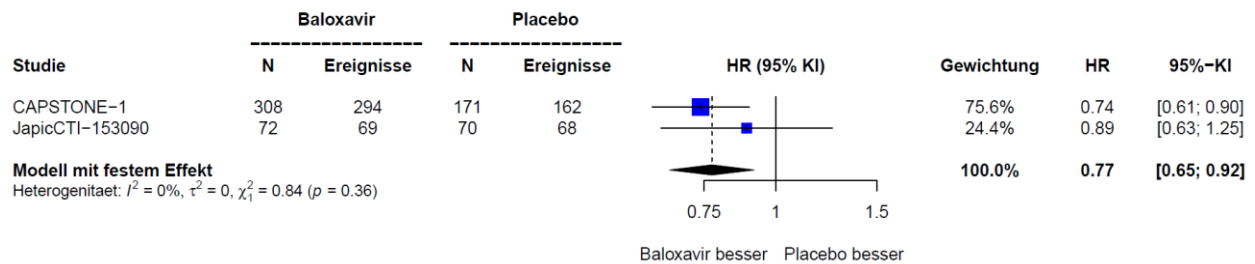


Abbildung 19: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Husten aus RCT; Baloxavir versus Placebo

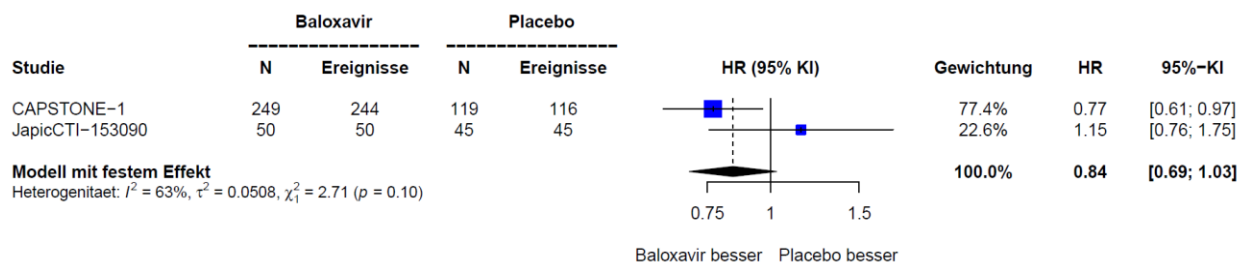


Abbildung 20: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Halsschmerzen aus RCT; Baloxavir versus Placebo

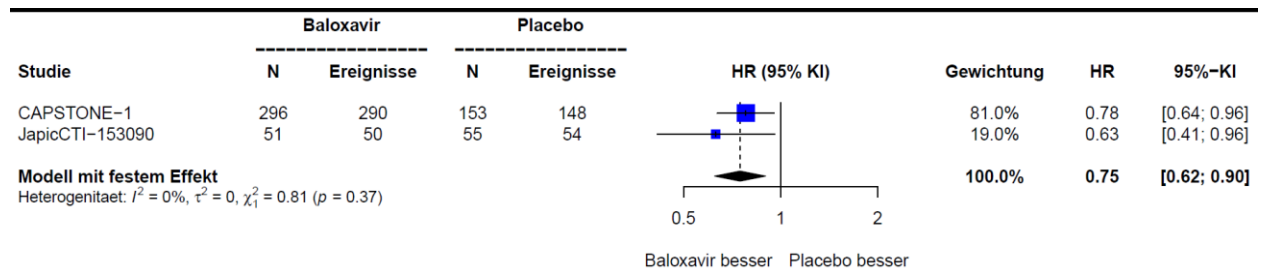


Abbildung 21: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Kopfschmerzen aus RCT; Baloxavir versus Placebo



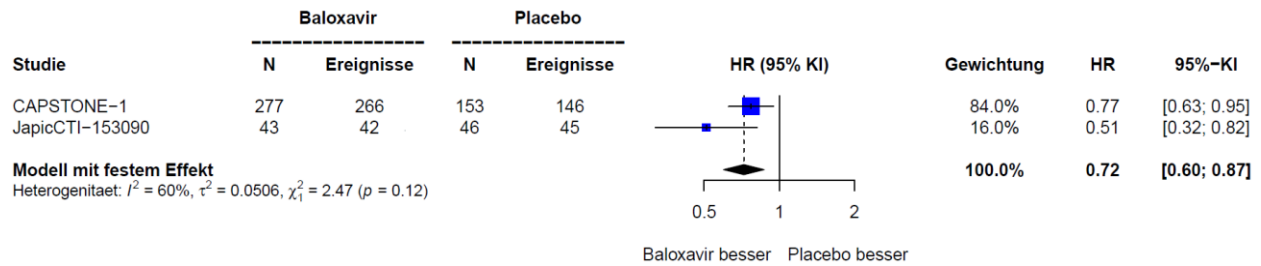


Abbildung 22: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom nasale Kongestion aus RCT; Baloxavir versus Placebo

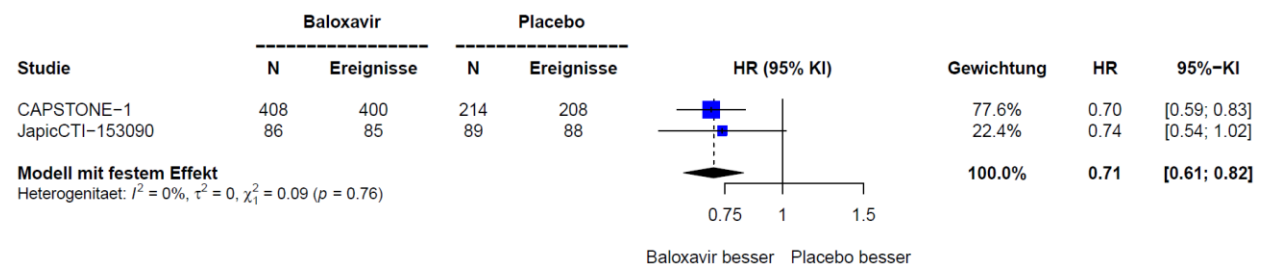


Abbildung 23: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Fieber oder Schüttelfrost aus RCT; Baloxavir versus Placebo

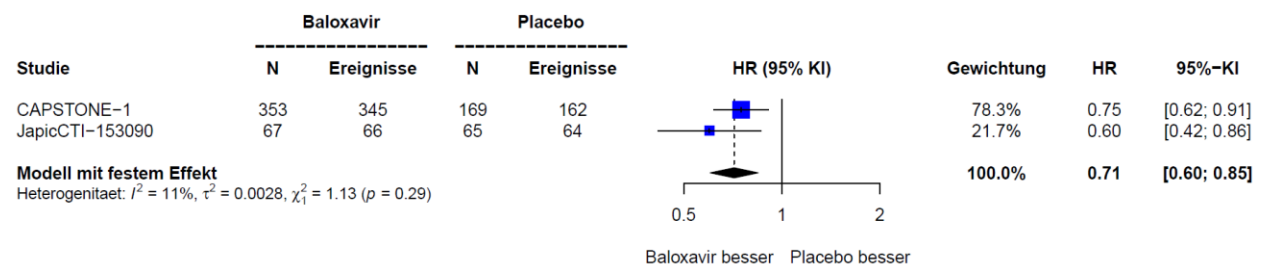


Abbildung 24: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Muskel- oder Gelenkschmerzen aus RCT; Baloxavir versus Placebo

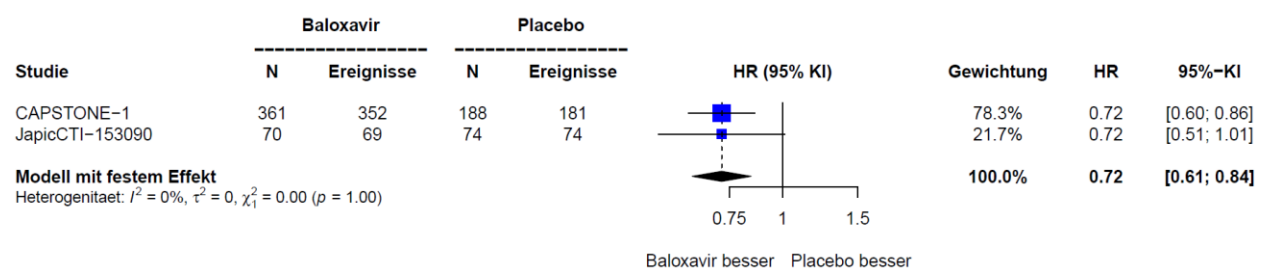


Abbildung 25: Meta-Analyse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv), Symptom Müdigkeit aus RCT; Baloxavir versus Placebo

### Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen

Die textuelle Darstellung findet sich unter „Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv)“.

## **Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv)**

### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

In CAPSTONE-1 hat Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo, indem Baloxavir die Zeit bis zur Besserung aller individuellen Symptome im Vergleich zu Placebo verkürzte. Bei Einnahme von Baloxavir hatten sich die individuellen Symptome bereits im Median nach 20,9-38,3 Stunden verbessert, wohingegen dies unter Placebo im Median erst nach 25,8-61,4 Stunden der Fall war. Die p-Werte aller individuellen Symptome waren signifikant. Damit war das Risiko, zu einem bestimmten Zeitpunkt noch eines der individuellen Symptome zu haben, unter Baloxavir signifikant um 22-30 % reduziert. Statistisch signifikante Ergebnisse für die Symptome Kopfschmerzen, nasale Kongestion und Muskel- oder Gelenkschmerzen und gleichgerichtete, aber nicht signifikante Ergebnisse für Husten, Halsschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost und Müdigkeit in JapicCTI-153090 unterstützen dies (Tabelle 4-30).

In der Meta-Analyse liegt für keines der individuellen Symptome eine statistisch signifikante Heterogenität vor. Die Meta-Analyse zeigt für Baloxavir bis auf das Symptom Halsschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,69; 1,03]) einen Vorteil im Vergleich zu Placebo. Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung eines individuellen Symptoms im Vergleich zu Baloxavir signifikant reduziert (Husten: HR [95 %-KI]: 0,77 [0,65; 0,92]; Kopfschmerzen: HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,90]; nasale Kongestion: HR [95 %-KI]: 0,72 [0,60; 0,87]; Fieber oder Schüttelfrost: HR [95 %-KI]: 0,71 [0,61; 0,82]; Muskel- oder Gelenkschmerzen: HR [95 %-KI]: 0,71 [0,60; 0,85]; Müdigkeit: HR [95 %-KI]: 0,72 [0,61; 0,84]) (Abbildung 19 bis Abbildung 25).

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse mittels Wilcoxon Test bestätigen die Hauptanalyse: In CAPSTONE-1 zeigte Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen für alle sieben individuellen Symptome einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo (Husten:  $p = 0,0001$ , Halsschmerzen:  $p = 0,0298$ , Kopfschmerzen:  $p = 0,0297$ , nasale Kongestion:  $p = 0,0027$ , Fieber oder Schüttelfrost:  $p = 0,0003$ , Muskel- oder Gelenkschmerzen:  $p = 0,0094$  und Müdigkeit:  $p = 0,0007$ ). In JapicCTI-153090 zeigte Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen statistisch signifikante Ergebnisse für die Symptome Husten ( $p = 0,1257$ ) nasale Kongestion ( $p = 0,0040$ ) und Muskel- oder Gelenkschmerzen ( $p = 0,0086$ ) sowie gleichgerichtete, aber nicht signifikante Ergebnisse für Halsschmerzen ( $p = 0,7589$ ), Kopfschmerzen ( $p = 0,1588$ ), Fieber oder Schüttelfrost ( $p = 0,1382$ ) und Müdigkeit ( $p = 0,0952$ ). Die Tabelle zu TTAS\_indiv befindet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv)

| Studie     | Operationalisierung  |
|------------|--|
| CAPSTONE-2 | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Zur Beurteilung des Ansprechens von Hochrisikopatienten (HR) wurden die Endpunkte TTIS und TTIS_indiv erhoben. HR-Patienten leiden häufig an chronischen Grunderkrankungen mit teilweise auch influenzaähnlichen Symptomen, wie z. B. Husten, Muskel- oder Gelenkschmerzen sowie Müdigkeit.</p> <p>Damit sollte beurteilt werden, ob sich Symptome der Grunderkrankung, die bis zu 30 Tage vor der Influenza schon bestanden, änderten. Symptome, die sich mit Auftreten der Influenza und vor Gabe der Studienmedikation verschlechterten, mussten sich um mindestens eine Kategorie verbessern. Symptome, die sich mit Auftreten der Influenza und vor Gabe der Studienmedikation nicht verschlechterten, mussten gleichbleiben. Symptome, die bei Auftreten der Influenza erstmals auftraten, mussten sich um mindestens eine Kategorie verbessern. Der Schweregrad der sieben Influenza-Symptome wurde vom Patienten selbst auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, leicht; 2, moderat; 3, schwer) bewertet.</p> <p>Die Verbesserung der sieben Influenza-Symptome um mindestens eine Kategorie wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem alle sieben Influenza-Symptome vom Patienten als gebessert (gemildert, gleichbleibend oder verbessert) im eCRF bewertet wurden, und zwar für eine Dauer von mindestens 21,5 Stunden (24 Stunden – 10 %).</p> <p>Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen werden als schwerwiegende Symptome eingestuft. Die patientenindividuelle Ausprägung und Wahrnehmung der Einzelsymptome ist ausschlaggebend für die individuelle Krankheitslast. Die zusammenfassende Betrachtung der Einzelsymptome ermöglicht einen Vergleich von Krankheitsverläufen mit unterschiedlichen Symptommustern.</p> <p>Der Unterschied von einer Kategorie auf der Symptomskala ist als minimal relevante Änderung (MID) zu bewerten.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patientenrelevant (9).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung erfolgte an Tag 1 zum Therapiebeginn (bei Start nach 18 Uhr entfiel die abendliche Dokumentation), von Tag 2 bis Tag 9 zweimal täglich (morgens bis 11:59 Uhr und abends nach 18:00 Uhr) und von Tag 10 bis Tag 14 einmal täglich (abends nach 18:00 Uhr). Der Patient dokumentierte die Ergebnisse in den fest vorgeschriebenen Zeitfenstern in ePRO. ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><b>Imputation und Zensierung</b></p> <p>TTIS: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die ein hohes Risiko hatten, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389). Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Patienten, die keine Verbesserung der Symptome während der verblindeten Studienphase hatten, wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Dies galt auch für die Sensitivitätsanalyse „TTIS ohne Husten“, ebenso wie die folgenden Zensierungsmechanismen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wenn nach dem Ausgangswert keine weiteren Erhebungen der Symptome erfolgten, wurde von fehlenden Daten ausgegangen.</li> <li>– Wenn für mindestens eins von sieben Symptomen, mit Ausnahme der bereits bestehenden Symptome, die zu Beginn als gleichbleibend und schwerwiegend beurteilt wurden, eine</li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p>Erhebung fehlte, aber Datum und Uhrzeit der Erhebung bekannt waren, wurde dies konservativ als Ausfall gewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fehlte die Wertung für ein Symptom, das zu Beginn als nicht verschlimmert und schwerwiegend eingestuft wurde, so wurde dieses Symptom bei der Analyse nicht berücksichtigt.</li> <li>– Für die Sensitivitätsanalyse wurden Patienten, die die Studie abbrachen und keine Besserung der Symptome aufwiesen, wie folgt behandelt: Bei Studienabbruch ohne Verbesserung der Symptome wurde TTIS zu Tag 14/336 h zensiert. Für Patienten der Oseltamivir-Gruppe wurde TTIS bei Abbruch bis Tag 5 zum letzten Beobachtungszeitpunkt und bei Abbruch nach Tag 5 zu Tag 14 zensiert. Wenn Patienten wegen UE oder fehlender Wirksamkeit abbrachen, wurde zu Tag 14 zensiert und bei anderen Gründen zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.</li> </ul> <p>TTIS_indiv: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die ein hohes Risiko hatten, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389). Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt keine Besserung des individuellen Symptoms zeigten, wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt für dieses Symptom zensiert. Patienten, deren Symptome zu Beginn der Studie mit 0 (keine), 1 (leicht), 2 (mäßig), aber bereits vorhanden und nicht verschlimmert, oder 3 (schwer), aber bereits vorhanden und nicht verschlimmert bewertet wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Außerdem wurden bei der Analyse von Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion und Fieber oder Schüttelfrost Patienten, die diese Symptome zu Studienbeginn mit 0 (keine) oder 1 (leicht) bewertet, von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome<br/>Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Sensitivitätsanalyse für die Hauptanalysen unter Verwendung des stratifizierten verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice</p> <p>Für TTIS wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse für die Gesamtstudienpopulation für „TTIS ohne Husten“ für Baloxavir vs. Placebo durchgeführt.</p> |

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv) in RCT mit Baloxavir

| Studie                 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| CAPSTONE-2, TTIS       | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | niedrig                 |
| CAPSTONE-2, TTIS_indiv | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | niedrig                 |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Endpunkte TTIS und TTIS\_indiv lagen in der Studie CAPSTONE-2 Verblindungen des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

### Hauptanalyse

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir

| Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (TTIS) und der individuellen Symptome (TTIS_indiv)   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                   | Statistische Analysen          |                      |                      |                     |
|---|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|   |                                   |                   | Median in Stunden<br>[95 %-KI] |                      | rHR<br>[95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
|   | Baloxavir                         | Oseltamivir       | Baloxavir                      | Oseltamivir          |                      |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i>   |                                   |                   |                                |                      |                      |                     |
| <b>CAPSTONE-2<br/>Anzahl Patienten</b>  | 388                               | 389               |                                |                      |                      |                     |
| <b>TTIS</b>   | 343/385<br>(89,1)                 | 341/388<br>(87,9) | 73,2<br>[67,2; 85,1]           | 81,0<br>[69,4; 91,5] | 0,98<br>[0,85; 1,15] | 0,8449              |
| <b>TTIS_indiv</b>   |                                   |                   |                                |                      |                      |                     |
| Husten  | 290/314<br>(92,4)                 | 287/317<br>(90,5) | 47,3<br>[42,8; 52,7]           | 47,5<br>[43,0; 55,4] | 0,91<br>[0,77; 1,08] | 0,2952              |
| Halsschmerzen   | 243/249<br>(97,6)                 | 217/226<br>(96,0) | 40,2<br>[32,4; 46,1]           | 39,3<br>[30,1; 42,8] | 1,16<br>[0,96; 1,40] | 0,1215              |
| Kopfschmerzen   | 242/251<br>(96,4)                 | 255/266<br>(95,9) | 33,4<br>[29,1; 40,5]           | 31,3<br>[28,6; 37,0] | 1,06<br>[0,88; 1,27] | 0,5196              |
| Nasale Kongestion   | 232/240<br>(96,7)                 | 244/257<br>(94,9) | 45,6<br>[37,4; 54,3]           | 44,0<br>[36,4; 50,3] | 0,98<br>[0,82; 1,18] | 0,8596              |
| Fieber oder Schüttelfrost   | 343/348<br>(98,6)                 | 334/347<br>(96,3) | 28,3<br>[24,2; 31,8]           | 29,1<br>[25,2; 30,8] | 1,02<br>[0,88; 1,19] | 0,7760              |
| Muskel- oder Gelenkschmerzen  | 297/311<br>(95,5)                 | 299/312<br>(95,8) | 37,2<br>[31,5; 41,6]           | 33,2<br>[30,2; 39,5] | 1,04<br>[0,88; 1,23] | 0,6047              |
| Müdigkeit   | 314/332<br>(94,6)                 | 308/325<br>(94,8) | 41,3<br>[35,2; 46,1]           | 43,2<br>[39,3; 47,4] | 0,94<br>[0,80; 1,10] | 0,4551              |
| a: Zweiseitiger log-rank Test<br>Abkürzungen: rHR: reverse Hazard Ratio Oseltamivir versus Baloxavir; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten<br>Quelle: (39, 40) |                                   |                   |                                |                      |                      |                     |

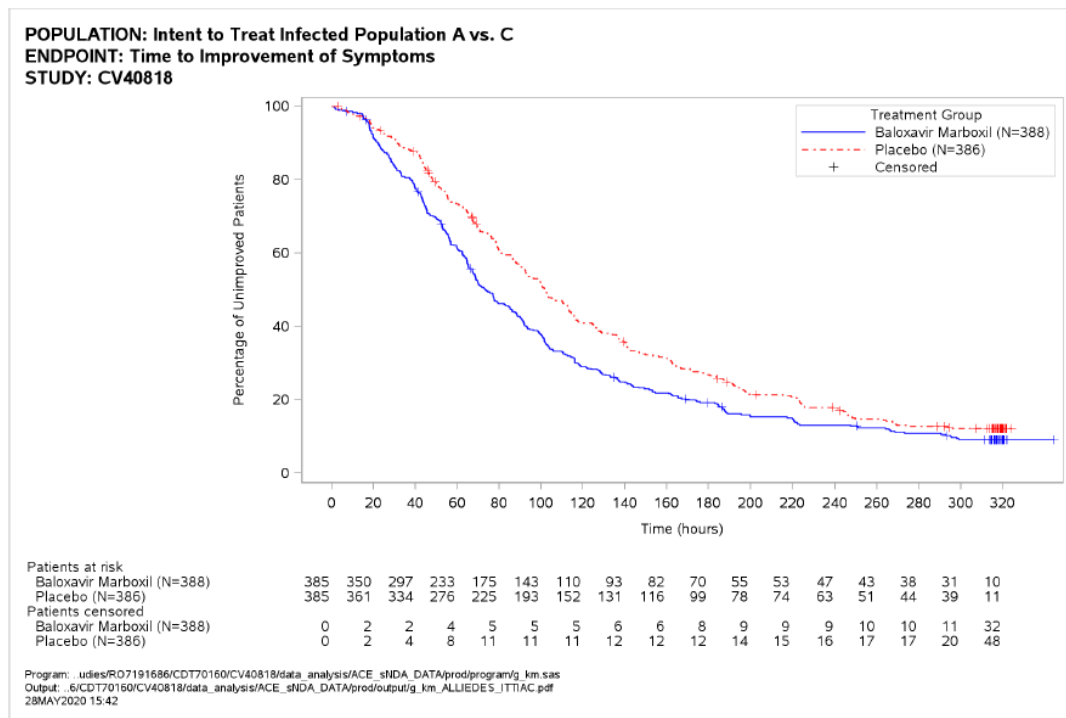


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) (CAPSTONE-2 mit Baloxavir)

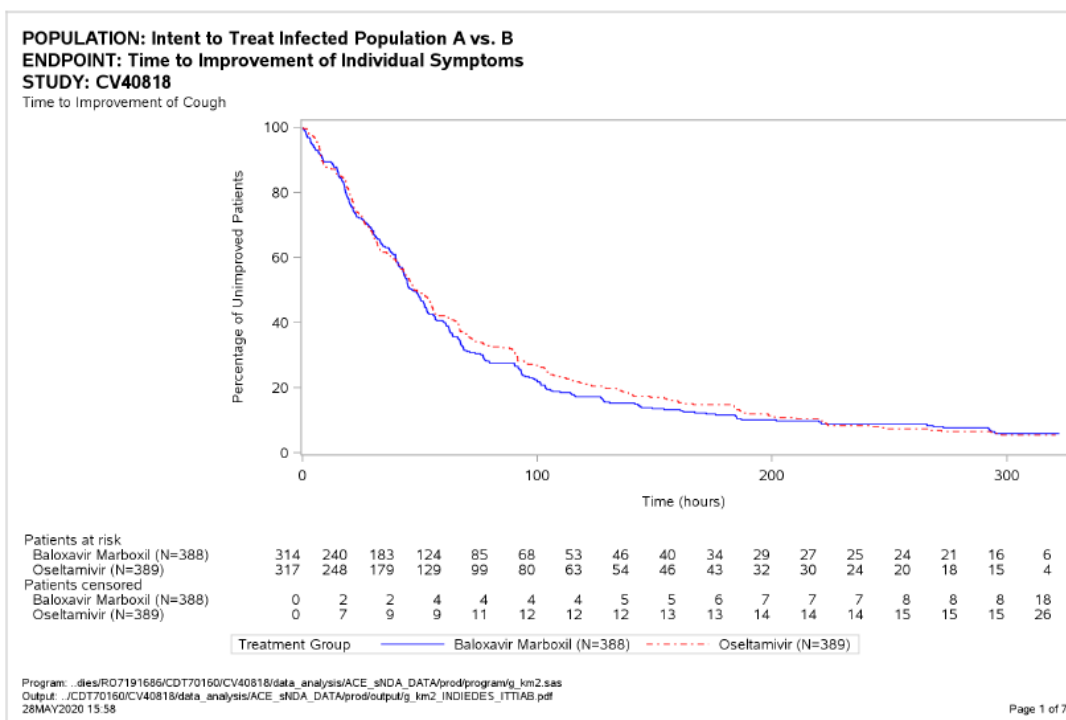


Abbildung 27: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv), Symptom Husten (CAPSTONE-2 mit Baloxavir)

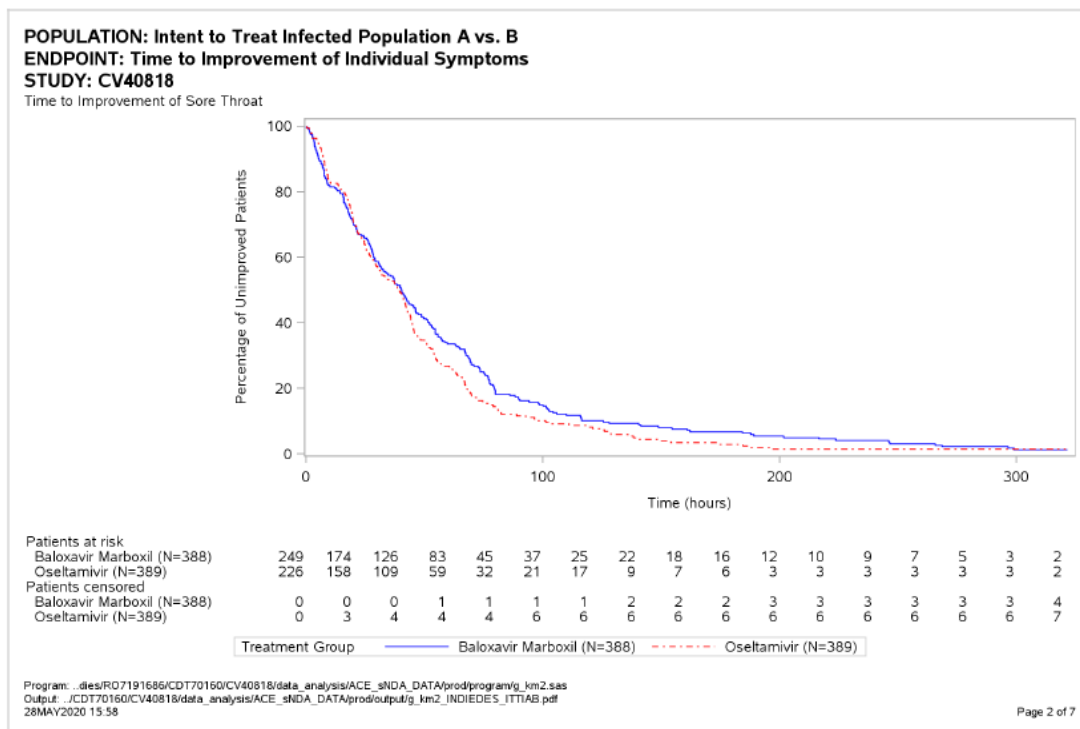


Abbildung 28: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv), Symptom Halsschmerzen (CAPSTONE-2 mit Baloxavir)

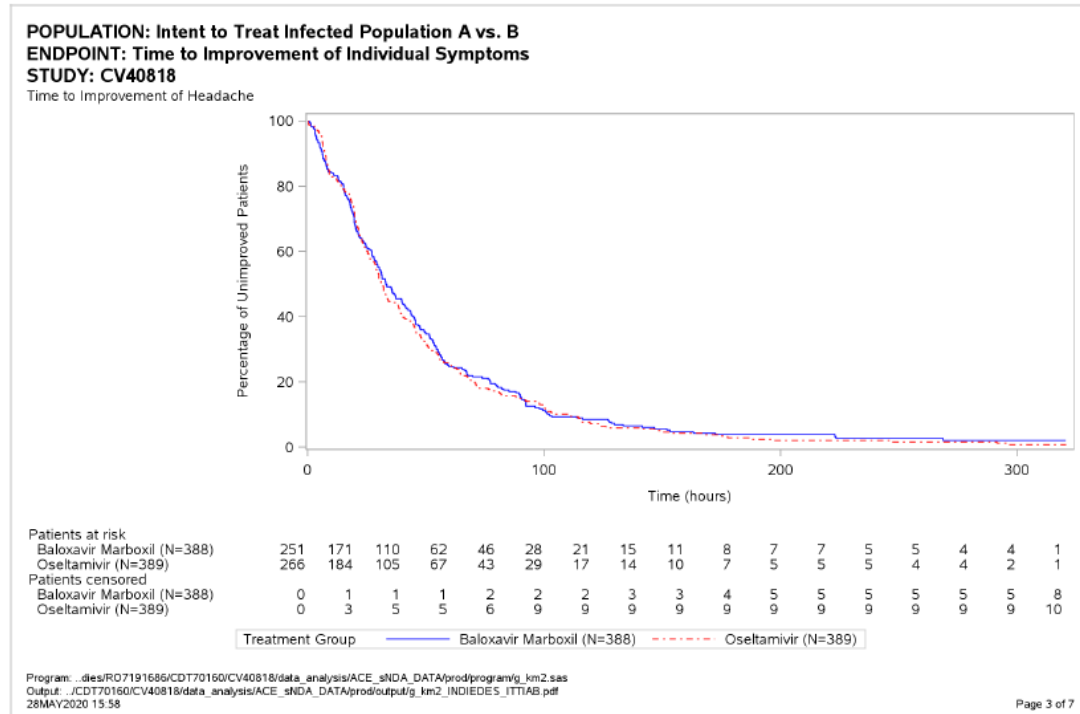


Abbildung 29: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv), Symptom Kopfschmerzen (CAPSTONE-2 mit Baloxavir)



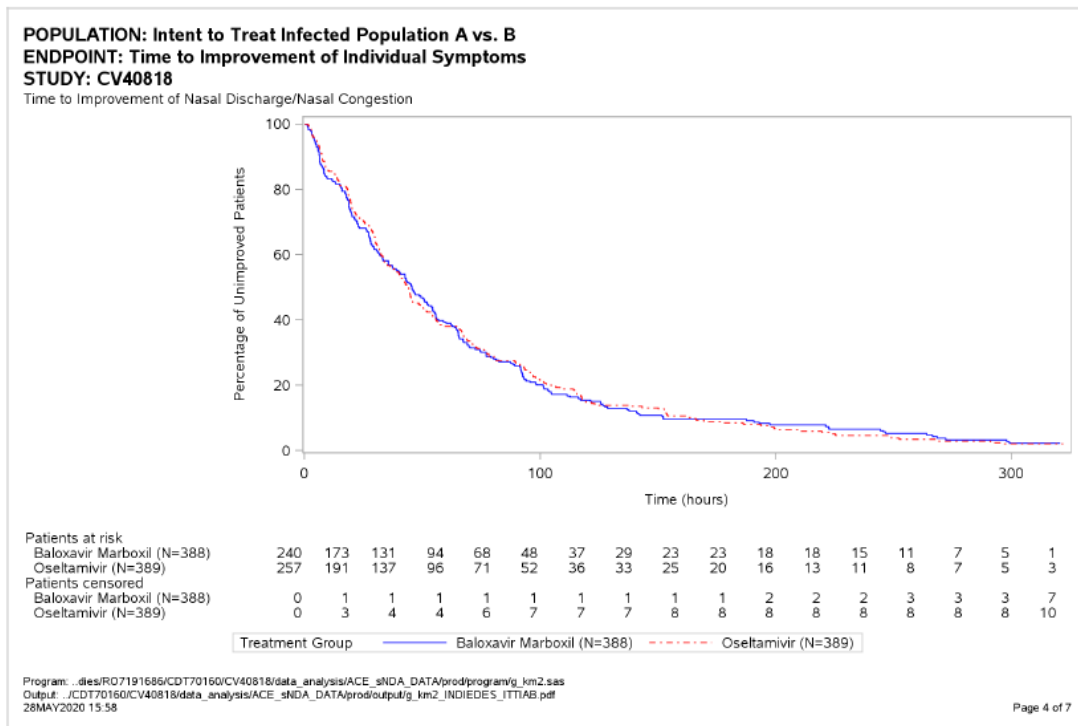


Abbildung 30: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv), Symptom nasale Kongestion (CAPSTONE-2 mit Baloxavir)

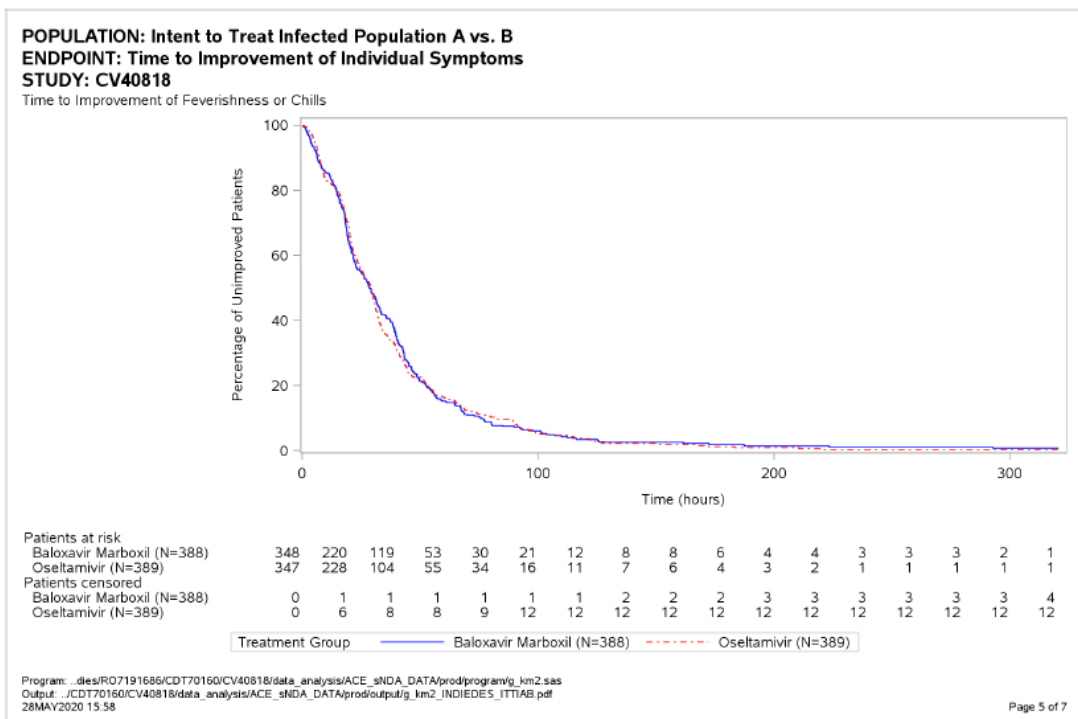


Abbildung 31: „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv), Symptom Fieber oder Schüttelfrost (CAPSTONE-2 mit Baloxavir)



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

Nicht zutreffend

### **Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen**

Die textuelle Darstellung findet sich unter „Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv)“.

### **Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv)**

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

In CAPSTONE-2 hat Baloxavir bei Influenza-Patienten ab 12 Jahren mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, einen numerischen Vorteil gegenüber Oseltamivir für den Endpunkt TTIS. Unter Baloxavir betrug die Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome im Median 73,2 Stunden, während dies unter Placebo im Median bei 81,0 Stunden lag. Für Oseltamivir ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung der Influenza-Symptome im Vergleich zu Baloxavir leicht reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,98 [0,85; 1,15];  $p < 0,8449$ ). Bei den individuellen Symptomen von TTIS\_indiv hat Baloxavir keinen Vorteil gegenüber Oseltamivir (Tabelle 4-33).

Die Sensitivitätsanalysen/Ergänzenden Analysen zu TTIS und TTIS\_indiv bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse: Die Sensitivitätsanalysen mittels Wilcoxon Test zeigen für TTIS (Baloxavir vs. Oseltamivir  $p = 0,8347$ ) und TTIS\_indiv keine signifikanten Ergebnisse (Husten ( $p = 0,4074$ ), Halsschmerzen ( $p = 0,2963$ ), Kopfschmerzen ( $p = 0,7877$ ), nasale Kongestion ( $p = 0,8119$ ), Fieber oder Schüttelfrost ( $p = 0,9191$ ), Muskel- oder Gelenkschmerzen ( $p = 0,5436$ ) und Müdigkeit ( $p = 0,3710$ )). Die Tabelle befindet sich in Anhang 4-G.

Die ergänzende Analyse für die Gesamtstudienpopulation von CAPSTONE-2 für „TTIS ohne Husten“ zeigte für Baloxavir keinen Vorteil im Vergleich zu Oseltamivir (Median 67,1 [95 %-KI: 59,6; 72,5] vs. 67,3 [95 %-KI: 56,8; 72,7] Stunden, Differenz -0,2 Stunden,  $p < 0,8213$  mittels Wilcoxon Test) (7).

**4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zum Abklingen des Fiebers**

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF)

| Studie                                      | Operationalisierung   |
|---|---|
| JapicCTI-153090<br>CAPSTONE-1<br>CAPSTONE-2 | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Zur Beurteilung des Abklingens des Fiebers maß der Patient die Axillar-Temperatur selbst mit einem elektronischen Thermometer. Die Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF) wurde definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zum Abklingen des Fiebers auf eine Axillar-Temperatur von &lt; 37°C für einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patienten-relevant (9).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Der Patient maß an Tag 1 bis Tag 3 viermal täglich (morgens, mittags, abends und vor dem Schlafengehen) und von Tag 4-14 zweimal täglich (morgens und abends) Fieber. Der Schweiß sollte vorher von der Messstelle abgewischt werden. Der Patient maß die Körpertemperatur möglichst innerhalb der vorgegebenen Zeitspannen. Wurde Paracetamol eingenommen, sollte die Temperatur vorher oder mehr als 4 Stunden nach der letzten Paracetamol-Dosis gemessen werden. Der Patient dokumentierte die Ergebnisse in den fest vorgeschriebenen Zeitfenstern in ePRO. ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><b>Imputation und Zensierung</b></p> <p>Für JapicCTI-153090 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren, 40 mg Baloxavir (N = 90) oder Placebo erhalten hatten und weniger als 80 kg wogen (N = 94). Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231). Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Patienten, bei denen das Fieber bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt nicht zurückging, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Fehlende Körpertemperaturen wurden konservativ als &gt; 37°C für den entsprechenden Beobachtungszeitpunkt gewertet. Patienten mit einer Körpertemperatur &lt; 37°C zu Beginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wurde das eCRF erst nach Studienbeginn eingerichtet, so wurden die Daten zur Körpertemperatur für die Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Für CAPSTONE-2 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die ein hohes Risiko hatten, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389). Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Patienten, bei denen das Fieber bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt nicht zurückging, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Fehlende Körpertemperaturen wurden konservativ als &gt; 37°C für den entsprechenden Beobachtungszeitpunkt gewertet. Patienten mit einer Körpertemperatur &lt; 37°C zu Beginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wurde das eCRF erst nach Studienbeginn eingerichtet, so wurden die Daten zur Körpertemperatur für die Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Zeit bis zum Abklingen des Fiebers<br/>Meta-Analyse JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Sensitivitätsanalyse für die Hauptanalysen unter Verwendung des stratifizierten verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice.</p> |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in*

der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| JapicCTI-153090 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | niedrig                 |
| CAPSTONE-1      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | niedrig                 |
| CAPSTONE-2      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | niedrig                 |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt TTRF lag in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                    | Statistische Analysen          |                      |                      |                     |
|---|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|   |                                   |                    | Median in Stunden<br>[95 %-KI] |                      | rHR<br>[95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  | Baloxavir                         | Placebo            | Baloxavir                      | Placebo              |                      |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i>                       |                                   |                    |                                |                      |                      |                     |
| JapicCTI-153090 <sup>b</sup>  | 89/90<br>(98,9)                   | 93/94<br>(98,9)    | 28,4<br>[22,5; 33,1]           | 44,0<br>[33,3; 53,3] | 0,55<br>[0,40; 0,75] | 0,0001              |
| CAPSTONE-1  | 428/448<br>(95,5)                 | 218/230<br>(94,8)  | 24,5<br>[22,6; 26,6]           | 42,0<br>[37,4; 44,6] | 0,59<br>[0,49; 0,69] | < 0,0001            |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i> |                                   |                    |                                |                      |                      |                     |
| CAPSTONE-2  | <b>Baloxavir</b>                  | <b>Oseltamivir</b> | <b>Baloxavir</b>               | <b>Oseltamivir</b>   |                      |                     |
|   | 357/380<br>(93,9)                 | 357/383<br>(93,2)  | 30,8<br>[28,2; 35,4]           | 34,3<br>[30,0; 38,9] | 0,89<br>[0,77; 1,04] | 0,1507              |

a: Zweiseitiger log-rank Test  
b: Analyse von Patienten mit einem KG < 80 kg  
Abkürzungen: rHR: reverse Hazard Ratio Placebo bzw. Oseltamivir versus Baloxavir; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten  
Quellen: (41–43)

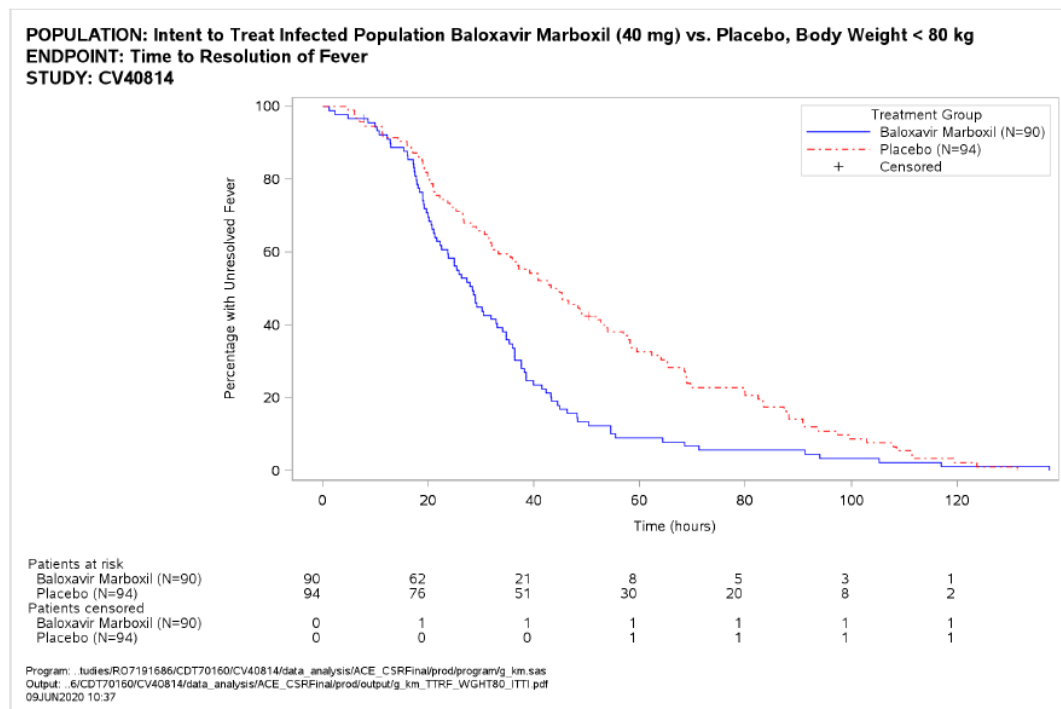


Abbildung 34: „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus JapicCTI-153090 mit Baloxavir

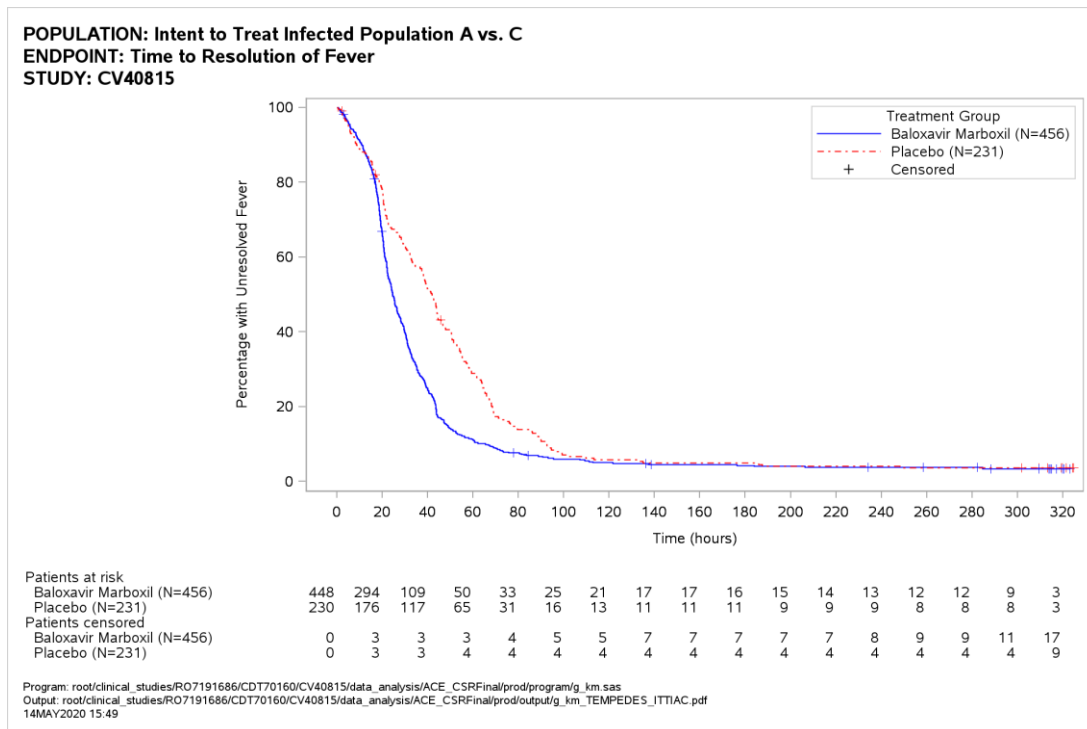


Abbildung 35: „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir

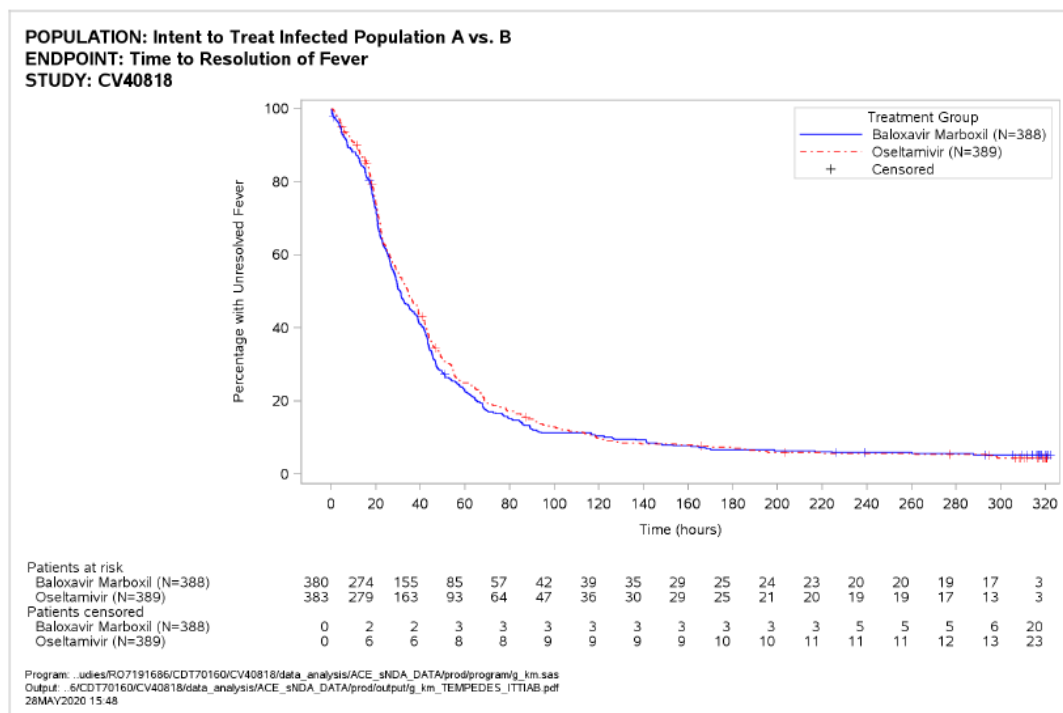


Abbildung 36: „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben

Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

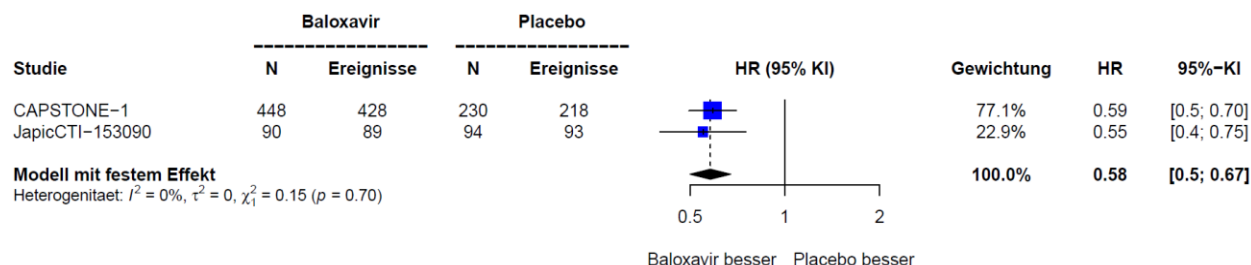


Abbildung 37: Meta-Analyse für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) aus RCT; Baloxavir versus Placebo

### Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen

Die textuelle Darstellung findet sich unter „Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF)“.

### Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF)

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

In den Einzelstudien zeigt Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. In CAPSTONE-1 betrug die Zeit bis zur Besserung des Fiebers unter Baloxavir im Median 24,5 Stunden, während sie unter Placebo im Median bei 42,0 Stunden lag. Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung von Fieber im Vergleich zu Baloxavir signifikant um 41 % reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,59 [0,49; 0,69];  $p < 0,0001$ ). JapicCTI-153090 bestätigt dies: im Median lag die Zeit unter Baloxavir bei 28,4 Stunden, während sie unter Placebo im Median bei 44,0 Stunden lag (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,40; 0,75];  $p = 0,0001$ ) (Tabelle 4-36).

Die Meta-Analyse zeigte keine statistisch signifikante Heterogenität ( $I^2 = 0$ ;  $p = 0,70$ ). In der Meta-Analyse zeigt Baloxavir einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung von Fieber im Vergleich zu Baloxavir signifikant um 42 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,5; 0,67]) (Abbildung 37).

Die Sensitivitätsanalysen mittels Wilcoxon Test bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse: Baloxavir hat für Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo (JapicCTI-153090:  $p = 0,0005$ ; CAPSTONE-1:  $p < 0,0001$ ). Die Tabelle findet sich in Anhang 4-G.



*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

In CAPSTONE-2 hat Baloxavir bei Influenza-Patienten ab 12 Jahren mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, einen numerischen Vorteil gegenüber Oseltamivir. Bei Einnahme von Baloxavir hatte sich das Fieber im Median nach 30,8 Stunden verbessert, wohingegen dies unter Oseltamivir im Median nach 34,3 Stunden der Fall war. Für Oseltamivir ist die Wahrscheinlichkeit für eine Besserung von Fieber im Vergleich zu Baloxavir um 11 % reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,89 [0,77; 1,04];  $p < 0,1507$ ) (Tabelle 4-36).

Die Sensitivitätsanalyse mittels Wilcoxon Test bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse: Baloxavir hat für Influenza-Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, einen numerischen Vorteil gegenüber Oseltamivir, der statistisch nicht signifikant ist (CAPSTONE-2:  $p = 0,2425$ ). Die Tabelle findet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA)

| Studie     | Operationalisierung   |
|------------|---|
| CAPSTONE-1 | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p>  |
| CAPSTONE-2 | <p>PPSA war definiert als der Anteil (Prozentsatz) Patienten, deren Influenza-Symptome nach 24, 48, 120, und 216 h verbessert waren. Die vier Zeitpunkte sind aus klinischer Sicht relevant, da sie einen Hinweis auf die Schnelligkeit der Symptomverbesserung geben und den letzten Erhebungszeitpunkt erfassen. Die Analysen weiterer Erhebungszeitpunkte (12, 36, 72, 96, 144, 168, und 192 Stunden) befinden sich in Anhang 4-G. Zu den Influenza-Symptomen zählen Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Müdigkeit. Der Schweregrad der sieben Influenza-Symptome wurde vom Patienten selbst auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, leicht; 2, moderat; 3, schwer) bewertet. Die Besserung der Influenza-Symptome wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem alle sieben Influenza-Symptome vom Patienten im eCRF mit 0 (keine) oder 1 (leicht) bewertet wurden.</p> <p>Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen werden als schwerwiegende Symptome eingestuft. Die patientenindividuelle Ausprägung und Wahrnehmung der Einzelsymptome ist ausschlaggebend für die individuelle Krankheitslast. Die zusammenfassende Betrachtung der Einzelsymptome ermöglicht einen Vergleich von Krankheitsverläufen mit unterschiedlichen Symptommustern.</p> <p>Der Unterschied von einer Kategorie auf der Symptomskala ist als minimal relevante Änderung (MID) zu bewerten.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patientenrelevant (9).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung erfolgte an Tag 1 zum Therapiebeginn (bei Start nach 18 Uhr entfiel die abendliche Dokumentation), von Tag 2 bis Tag 9 zweimal täglich (morgens bis 11:59 Uhr und abends nach 18:00 Uhr) und von Tag 10 bis Tag 14 einmal täglich (abends nach 18:00 Uhr). Der Patient dokumentierte die Ergebnisse in den fest vorgeschriebenen Zeitfenstern in ePRO. ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><b>Imputation und Zensurierung</b></p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231).</p> <p>Für CAPSTONE-2 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die ein hohes Risiko hatten, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389).</p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung.</p> |

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CAPSTONE-1 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-2 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt PPSA lag in den Studien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) aus RCT mit Baloxavir

| Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA)  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                    | Statistische Analysen |                              |                      |                     |
|---|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
|   |                                   |                    | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]             | rRR<br>[95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  |                                   |                    |                       |                              |                      |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i>   |                                   |                    |                       |                              |                      |                     |
| <b>CAPSTONE-1</b>   | <b>Baloxavir</b>                  | <b>Placebo</b>     |                       |                              |                      |                     |
| <b>Anzahl Patienten</b>   | 456                               | 231                |                       |                              |                      |                     |
| 24 Stunden  | 103/445<br>(23,1)                 | 28/218<br>(12,8)   | 2,17<br>[1,36; 3,47]  | 0,103<br>[0,044;<br>0,162]   | 0,55<br>[0,38; 0,82] | 0,0010              |
| 48 Stunden  | 225/444<br>(50,7)                 | 58/220<br>(26,4)   | 3,15<br>[2,18; 4,55]  | 0,243<br>[0,169;<br>0,318]   | 0,52<br>[0,41; 0,66] | < 0,0001            |
| 120 Stunden   | 355/415<br>(85,5)                 | 173/212<br>(81,6)  | 1,42<br>[0,90; 2,23]  | 0,039<br>[-0,023;<br>0,102]  | 0,95<br>[0,88; 1,03] | 0,1298              |
| 216 Stunden   | 204/224<br>(91,1)                 | 102/111<br>(91,6)  | 0,93<br>[0,40; 2,15]  | -0,008<br>[-0,071;<br>0,055] | 1,01<br>[0,94; 1,08] | 0,8657              |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i>   |                                   |                    |                       |                              |                      |                     |
| <b>CAPSTONE-2</b>   | <b>Baloxavir</b>                  | <b>Oseltamivir</b> |                       |                              |                      |                     |
| <b>Anzahl Patienten</b>   | 388                               | 389                |                       |                              |                      |                     |
| 24 Stunden  | 67/357<br>(18,8)                  | 72/367<br>(19,6)   | 0,92<br>[0,63; 1,34]  | -0,009<br>[-0,066;<br>0,049] | 1,05<br>[0,78; 1,41] | 0,6483              |
| 48 Stunden  | 138/363<br>(38,0)                 | 145/363<br>(39,9)  | 0,93<br>[0,68; 1,26]  | -0,019<br>[-0,090;<br>0,052] | 1,05<br>[0,88; 1,26] | 0,6234              |
| 120 Stunden   | 259/358<br>(72,3)                 | 241/333<br>(72,4)  | 0,99<br>[0,70; 1,40]  | 0,000<br>[-0,067;<br>0,066]  | 1,00<br>[0,91; 1,10] | 0,9635              |
| 216 Stunden   | 169/197<br>(85,8)                 | 157/178<br>(88,2)  | 0,77<br>[0,41; 1,43]  | -0,024<br>[-0,092;<br>0,044] | 1,03<br>[0,95; 1,11] | 0,4024              |
| a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test<br>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; rRR: reverses Relatives Risiko Placebo bzw. Oseltamivir versus Baloxavir<br>Quellen: (44, 45) |                                   |                    |                       |                              |                      |                     |

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

Nicht zutreffend

### **Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA)**

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

In CAPSTONE-1 zeigt Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Der Anteil der Patienten, deren Symptome sich verbesserten, war unter Baloxavir im Vergleich zu Placebo in den ersten 48 Stunden signifikant höher. Bereits nach 24 Stunden zeigte sich bei 23 % der Patienten eine Symptomverbesserung. Unter Placebo war dies nur bei 12,8 % der Patienten der Fall. Zum Zeitpunkt 24 Stunden ist für Placebo die Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung im Vergleich zu Baloxavir um 45 % reduziert (rRR [95 %-KI] 0,55 [0,38; 0,82];  $p = 0,0010$ ). Der größte Unterschied zeigte sich 48 Stunden nach Gabe der Medikation, zu dem sich unter Baloxavir bei fast doppelt so vielen Patienten im Vergleich zu Placebo die Symptomatik verbessert hatte (50,7 % vs. 26,4 %). Zum Zeitpunkt 48 Stunden ist für Placebo die Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung im Vergleich zu Baloxavir um 48 % reduziert (rRR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,66];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-39).

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

In CAPSTONE-2 hat Baloxavir bei Influenza-Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, keinen Vorteil gegenüber Oseltamivir (Tabelle 4-39).

In Anhang 4-G finden sich zusätzlich für die Änderung des Symptom-Gesamtscores (Composite Symptom Score) und die Änderung individueller Symptome Mittelwert-Tabellen und -Abbildungen für die drei Studien.

### **Zusammenfassung für die Endpunkte zur Influenza-Symptomatik**

Für die EMA sind Erhebungen der Zeit bis zur Besserung von Influenza-Symptomen relevante Endpunkte (13) und für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patientenrelevant (9).

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

In der Meta-Analyse zeigt Baloxavir einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zu Placebo für die Endpunkte TTAS, sechs der sieben individuellen Einzelsymptome und TTRF. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung zweier RCT von hoher Qualität gegeben.

In der pivotalen Studie CAPSTONE-1 hat Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich mit der ZVT Placebo einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für alle Endpunkte zur „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptomatik“ (TTAS, TTAS\_indiv, TTIS und TTRF) und den Endpunkt „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) für die Stunden 24 und 48 gezeigt. Die Studie JapicCTI-153090 unterstützt dies mit statistisch signifikanten (3 individuelle Symptome von TTAS\_indiv und TTRF) und gleichgerichteten Ergebnissen (TTAS und 4 individuelle Symptome von TTAS\_indiv).

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

Baloxavir hat für Influenza-Patienten ab 12 Jahren mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, im Vergleich mit der ZVT Oseltamivir einen numerischen Vorteil gegenüber Oseltamivir in Bezug auf die Endpunkte TTIS und TTRF.

**4.3.1.3.1.2.6 Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen**

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC)

| Studie                                      | Operationalisierung  |
|---|--|
| JapicCTI-153090<br>CAPSTONE-1<br>CAPSTONE-2 | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Influenza-bedingte Komplikationen (IIRC) in JapicCT-153090 umfassten Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und Lungenentzündung. IIRC in CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 umfassten Tod, Krankenhausaufenthalt, Sinusitis, Bronchitis, Mittelohrentzündung und radiologisch bestätigte Lungenentzündung. IIRC war definiert als der Anteil (Prozentsatz) Patienten, die als UE dokumentierte Influenza-bezogene Komplikationen nach Beginn der Studie hatten.</p> <p>Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen werden als schwerwiegende Symptome eingestuft. Die patientenindividuelle Ausprägung und Wahrnehmung der Einzelsymptome ist ausschlaggebend für die individuelle Krankheitslast. Die zusammenfassende Betrachtung der Einzelsymptome ermöglicht einen Vergleich von Krankheitsverläufen mit unterschiedlichen Symptommustern. Auf Grund der sehr geringen Ereigniszahlen bei den Einzelkomplikationen liegt das Hauptaugenmerk auf „jeglichen Komplikationen“.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Komplikationen bei Influenza patientenrelevant (9).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Erhebung erfolgte bei allen Visiten im Rahmen der Studienlaufzeit durch das Studienpersonal. Dazu wurde ein entsprechender elektronischer Fallbericht mit diagnostischen Kriterien für die Komplikationen Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und Lungenentzündung zur Verfügung gestellt.</p> <p><b>Imputation und Zensurierung</b></p> <p>Für JapicCTI-153090 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren, 40 mg Baloxavir (N = 90) oder Placebo erhalten hatten und weniger als 80 kg wogen (N = 94).</p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231).</p> <p>Für CAPSTONE-2 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die ein hohes Risiko hatten, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389).</p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Erhebung der Influenza-bedingten Komplikationen<br/>Meta-Analyse JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1.</p> |

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC) in RCT mit Baloxavir

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| JapicCTI-153090 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-1      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-2      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt IIRC lag in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

## Hauptanalyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC) aus RCT mit Baloxavir

| Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IIRC)  | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                           |                       |                     |
|---|--------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
|   |                                |                 | OR [95 %-KI]          | ARR [95 %-KI]             | RR [95 %-KI]          | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  | Baloxavir                      | Placebo         |                       |                           |                       |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i> |                                |                 |                       |                           |                       |                     |
| <b>JapicCTI-153090 <sup>b</sup></b>   |                                |                 |                       |                           |                       |                     |
| <b>Anzahl Patienten</b>   | 90                             | 94              |                       |                           |                       |                     |
| Patienten mit jeglicher Komplikation  | 1/90<br>(1,1)                  | 1/94<br>(1,1)   | 1,02<br>[0,06; 16,35] | 0,000<br>[-0,030; 0,030]  | 1,04<br>[0,07; 16,45] | 1,0000              |
| Sinusitis   | 0/90<br>(0,0)                  | 1/94<br>(1,1)   | 0,00<br>[0,00; NE]    | NE                        | NE                    | 1,0000              |
| Bronchitis  | 1/90<br>(1,1)                  | 0/94<br>(0,0)   | NE                    | NE                        | NE                    | 0,4891              |
| Mittelohrentzündung   | 1/90<br>(1,1)                  | 0/94<br>(0,0)   | NE                    | NE                        | NE                    | 0,4891              |
| Lungenentzündung <sup>c</sup>   | 0/90<br>(0,0)                  | 0/94<br>(0,0)   | NE                    | NE                        | NE                    | NE                  |
| <b>CAPSTONE-1</b>   |                                |                 |                       |                           |                       |                     |
| <b>Anzahl Patienten</b>   | 456                            | 231             |                       |                           |                       |                     |
| Patienten mit jeglicher Komplikation  | 16/456<br>(3,5)                | 10/213<br>(4,3) | 0,80<br>[0,36; 1,79]  | -0,008<br>[-0,039; 0,023] | 0,81<br>[0,37; 1,76]  | 0,6728              |



| Inzidenz Influenza-<br>bedingter<br>Komplikationen<br>(IIRC)   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                           |                       |                     |
|--|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
|  |                                   |                 | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie   | Baloxavir                         | Placebo         |                       |                           |                       |                     |
| Tod  | 0/456<br>(0,0)                    | 0/213<br>(0,0)  | NE                    | NE                        | NE                    | NE                  |
| Krankenhausaufenthalt  | 0/456<br>(0,0)                    | 0/213<br>(0,0)  | NE                    | NE                        | NE                    | NE                  |
| Sinusitis  | 4/456<br>(0,9)                    | 2/213<br>(0,9)  | 1,02<br>[0,19; 5,61]  | 0,000<br>[-0,015; 0,015]  | 1,01<br>[0,19; 5,49]  | 1,0000              |
| Bronchitis   | 9/456<br>(2,0)                    | 8/213<br>(3,5)  | 0,56<br>[0,21; 1,48]  | -0,015<br>[-0,042; 0,012] | 0,57<br>[0,22; 1,46]  | 0,2980              |
| Mittelohrentzündung  | 2/456<br>(0,4)                    | 0/213<br>(0,0)  | NE                    | NE                        | NE                    | 0,5530              |
| Radiologisch bestätigte<br>Lungenentzündung  | 2/456<br>(0,4)                    | 1/213<br>(0,4)  | 0,88<br>[0,08; 9,92]  | 0,000<br>[-0,01; 0,01]    | 1,01<br>[0,09; 11,12] | 1,0000              |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i>  |                                   |                 |                       |                           |                       |                     |
| CAPSTONE-2<br>Anzahl Patienten   | Baloxavir                         | Oseltamivir     |                       |                           |                       |                     |
|  | 388                               | 389             |                       |                           |                       |                     |
| Patienten mit jeglicher<br>Komplikation  | 11/388<br>(2,8)                   | 18/389<br>(4,6) | 0,63<br>[0,29; 1,34]  | -0,018<br>[-0,045; 0,009] | 0,61<br>[0,29; 1,28]  | 0,2558              |
| Tod  | 0/388<br>(0,0)                    | 1/389<br>(0,3)  | 0,00<br>[0,00; NE]    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]    | 1,0000              |
| Krankenhausaufenthalt  | 3/388<br>(0,8)                    | 4/389<br>(1,0)  | 0,74<br>[0,17; 3,33]  | -0,003<br>[-0,016; 0,011] | 0,75<br>[0,17; 3,34]  | 1,0000              |
| Sinusitis  | 1/388<br>(0,3)                    | 2/389<br>(0,5)  | 0,48<br>[0,04; 5,25]  | -0,003<br>[-0,011; 0,006] | 0,50<br>[0,05; 5,51]  | 1,0000              |
| Bronchitis   | 7/388<br>(1,8)                    | 9/389<br>(2,3)  | 0,85<br>[0,31; 2,32]  | -0,005<br>[-0,025; 0,015] | 0,78<br>[0,29; 2,07]  | 0,8016              |
| Mittelohrentzündung  | 0/388<br>(0,0)                    | 1/389<br>(0,3)  | 0,00<br>[0,00; NE]    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]    | 1,0000              |
| Radiologisch bestätigte<br>Lungenentzündung  | 0/388<br>(0,0)                    | 2/389<br>(0,5)  | 0,00<br>[0,00; NE]    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]    | 0,4994              |
| <p>a: Exakter Fisher-Test<br/> b: Analyse von Patienten mit einem KG &lt; 80 kg<br/> c: keine Angabe zu radiologischer Bestätigung<br/> Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Baloxavir versus Placebo bzw. Oseltamivir<br/> Quellen: (46–48)</p> |                                   |                 |                       |                           |                       |                     |

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf.*

nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

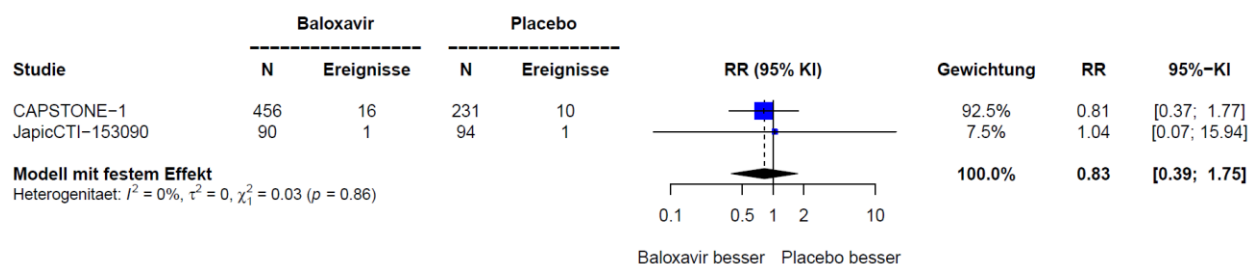


Abbildung 38: Meta-Analyse für „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC), Jegliche Komplikation aus RCT; Baloxavir versus Placebo

### Beschreibung der Ergebnisse für „Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC)

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

Insgesamt traten in JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 nur sehr wenige Influenza-bedingte Komplikationen auf. Der Unterschied für jegliche Komplikationen war in der Hauptanalyse zwischen Baloxavir vs. Placebo in JapicCTI-153090 (1/90 (1,1 %) vs. 1/94 (1,1 %) Patienten,  $p = 1,0000$ ) und CAPSTONE-1 (16/456 (3,5 %) vs. 10/213 (4,3 %),  $p = 0,6728$ ) statistisch nicht signifikant. Die häufigste individuelle Komplikation war Bronchitis bei 9/456 Patienten (2,0 %) unter Baloxavir und 8/213 Patienten (3,5 %) unter Placebo in CAPSTONE-1 ( $p = 0,2980$ ) (Tabelle 4-42 und Anhang 4-G).

Die Meta-Analyse zeigte für jegliche Komplikationen keine statistisch signifikante Heterogenität ( $I^2 = 0$ ;  $p = 0,86$ ). Es traten nur sehr wenige jegliche Komplikationen auf (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,39; 1,75]) (Abbildung 38). Aufgrund der geringen Anzahl der individuellen Komplikationen sind die Ergebnisse der Meta-Analyse nicht bewertbar (Anhang 4-G).

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

Insgesamt traten in beiden Behandlungsgruppen nur sehr wenige Influenza-bedingte Komplikationen auf. Der Unterschied für jegliche Komplikationen war in CAPSTONE-2 zwischen Baloxavir vs. Oseltamivir (11/388 (2,8 %) vs. 18/389 Patienten (4,6 %),  $p = 0,2558$ ) statistisch nicht signifikant. Die häufigste Komplikation war Bronchitis bei 7/388 Patienten (1,8 %) unter Baloxavir und 9/389 Patienten (2,3 %) unter Oseltamivir ( $p = 0,8016$ ). Im Verlauf von CAPSTONE-2 wurde ein Todesfall in der Oseltamivir-Gruppe dokumentiert (Tabelle 4-42). Dieser wurde vom Studienarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

#### 4.3.1.3.1.2.7 EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)

Tabelle 4-43: Operationalisierung von EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)

| Studie                                      | Operationalisierung   |
|---|---|
| JapicCTI-153090<br>CAPSTONE-1<br>CAPSTONE-2 | <p><b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b></p> <p>Mit der EuroQol Visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) wird der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand des Patienten auf einem 20 cm langen vertikalen visuellen Analogon aufgezeichnet, wobei "der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" mit 100 und "der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" mit 0 angegeben wird. Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Bei dem im SAP präspezifizierten Endpunkt handelt es sich um ein valides Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands. Nach Pickard <i>et al.</i> 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung zwischen 7 oder 10 Punkten (49). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.</p> <p>EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und ist ein vom G-BA anerkannter Morbiditätsendpunkt, dessen patientenrelevanter therapeutischer Effekt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV die Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>In JapicCTI-153090 erfolgte die Erhebung an den Tagen 2, 6, 9 und 15 und in CAPSTONE-1 und -2 vor Gabe der Medikation an Tag 1, dann zweimal täglich bis Tag 9, und einmal täglich von Tag 10 bis 14 sowie einmal an Tag 22 (oder bei vorzeitiger Studienbeendigung). Aufgrund der klinischen Relevanz werden die Erhebungszeitpunkte zum Therapiebeginn wegen des Nachweises der schnellen Verbesserung des Gesundheitszustandes (24 und 48 Stunden), zum Zeitpunkt, an dem die Influenza-Symptomatik größtenteils abgeklungen ist (120 Stunden) und zum Ende des Erhebungszeitraums nach 336 bzw. 528 Stunden dargestellt. Alle anderen Zeitpunkte sind in in Anhang 4-G zu finden. Der Patient dokumentierte die Ergebnisse in den fest vorgeschriebenen Zeitfenstern in ePRO. ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><b>Imputation und Zensierung</b></p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231).</p> <p>Für CAPSTONE-2 galt: Die Analysepopulation umfasst die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389).</p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p>Für CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 galt: Wurde das eCRF erst nach Studienbeginn eingerichtet, so wurden die EQ-5D-VAS Daten für die Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Visuelle Analogskala EQ-5D-VAS<br/>Meta-Analyse JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen</b></p> <p>EQ-5D-VAS MID 7</p> <p>In Anhang 4-G finden sich zusätzlich eine Mittelwert-Tabelle und -Abbildung sowie die Ergebnisse des MMRM-Modells.</p> |

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D-VAS“ in RCT mit Baloxavir

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| JapicCTI-153090 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-1      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-2      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS lag in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

### Rücklaufquoten

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für „EQ-5D-VAS“ in RCT mit Baloxavir

| Anteil Patienten mit EQ VAS Verbesserung (MID = 10)           | Rücklaufquote n/N (%) |                |
|---|-----------------------|----------------|
|   | Baloxavir             | Placebo        |
| Studie  |                       |                |
| JapicCTI-153090 <sup>a</sup><br>Anzahl Patienten <sup>b</sup> | 89                    | 93             |
| 24 h  | 88/89 (98,9)          | 93/93 (100)    |
| 120 h   | 89/89 (100)           | 93/93 (100)    |
| 336 h   | 89/89 (100)           | 90/93 (96,8)   |
| CAPSTONE-1<br>Anzahl Patienten <sup>b</sup>                   | 450                   | 231            |
| 24 h  | 450/450 (100)         | 230/231 (99,6) |
| 48 h  | 447/450 (99,3)        | 229/231 (99,1) |
| 120 h   | 445/450 (98,9)        | 225/231 (97,4) |
| 336 h   | 427/450 (94,9)        | 218/231 (94,4) |
| 528 h   | 316/450 (70,2)        | 159/231 (68,8) |

| Anteil Patienten mit EQ VAS<br>Verbesserung (MID = 10) | Rücklaufquote<br>n/N (%) |                |
|--|--------------------------|----------------|
|  | Baloxavir                | Oseltamivir    |
| CAPSTONE-2<br>Anzahl Patienten <sup>b</sup>            | 376                      | 379            |
| 24 h   | 376/376 (100)            | 379/379 (100)  |
| 48 h   | 374/376 (99,5)           | 373/379 (98,4) |
| 120 h  | 371/376 (98,7)           | 368/379 (97,1) |
| 336 h  | 366/376 (97,3)           | 364/379 (96,0) |
| 528 h  | 115/376 (30,6)           | 133/379 (35,1) |

a: Analyse von Patienten mit einem Körpergewicht < 80 kg  
b: Anzahl Patienten an Tag 1  
Abkürzungen: h: Stunde; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten  
Quellen: (50–52)

## Hauptanalyse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10) aus RCT mit Baloxavir

| Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS<br>Verbesserung<br>(MID 10)  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                   | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|---|-----------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|   |                                   |                   | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | rRR<br>[95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  | Baloxavir                         | Placebo           |                       |                           |                      |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i>                       |                                   |                   |                       |                           |                      |                     |
| <b>JapicCTI-153090 <sup>b</sup></b><br>Anzahl Patienten <sup>c</sup>  | 89                                | 93                |                       |                           |                      |                     |
| 24 h  | 55/88<br>(62,5)                   | 56/93<br>(60,2)   | 1,08<br>[0,59; 1,98]  | 0,023<br>[-0,119; 0,165]  | 0,96<br>[0,76; 1,21] | 0,7981              |
| 120 h   | 86/89<br>(96,6)                   | 90/93<br>(96,8)   | 0,88<br>[0,17; 4,60]  | -0,001<br>[-0,053; 0,050] | 1,00<br>[0,95; 1,06] | 0,8836              |
| 336 h   | 88/89<br>(98,9)                   | 90/90<br>(100)    | 0,00<br>[0,00; NE]    | NE                        | NE                   | 0,2689              |
| <b>CAPSTONE-1</b><br>Anzahl Patienten <sup>c</sup>  | 450                               | 231               |                       |                           |                      |                     |
| 24 h  | 315/450<br>(70,0)                 | 125/230<br>(54,3) | 1,98<br>[1,42; 2,76]  | 0,157<br>[0,079; 0,234]   | 0,78<br>[0,68; 0,89] | < 0,0001            |
| 48 h  | 386/447<br>(86,4)                 | 174/229<br>(76,0) | 2,20<br>[1,43; 3,38]  | 0,104<br>[0,040; 0,168]   | 0,88<br>[0,81; 0,95] | 0,0003              |
| 120 h   | 397/445<br>(89,2)                 | 198/225<br>(88,0) | 1,11<br>[0,66; 1,86]  | 0,012<br>[-0,039; 0,063]  | 0,99<br>[0,93; 1,05] | 0,6862              |
| 336 h   | 365/427<br>(85,5)                 | 186/218<br>(85,3) | 1,00<br>[0,63; 1,60]  | 0,002<br>[-0,056; 0,059]  | 1,00<br>[0,93; 1,07] | 0,9850              |
| 528 h   | 311/316<br>(98,4)                 | 156/159<br>(98,1) | 1,18<br>[0,28; 5,09]  | 0,003<br>[-0,022; 0,028]  | 1,00<br>[0,97; 1,02] | 0,8209              |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i> |                                   |                   |                       |                           |                      |                     |

| Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 10) | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                | Statistische Analysen |                         |                   |                     |
|--|--------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|
|  |                                |                | OR [95 %-KI]          | ARR [95 %-KI]           | rRR [95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie   | Baloxavir                      | Placebo        |                       |                         |                   |                     |
| CAPSTONE-2<br>Anzahl Patienten <sup>c</sup>          | Baloxavir                      | Oseltamivir    |                       |                         |                   |                     |
|  | 376                            | 379            |                       |                         |                   |                     |
| 24 h   | 181/376 (48,1)                 | 211/379 (55,7) | 0,72 [0,54; 0,96]     | -0,075 [-0,146; -0,004] | 1,16 [1,01; 1,33] | 0,0235              |
| 48 h   | 263/374 (70,3)                 | 265/373 (71,0) | 0,94 [0,69; 1,29]     | -0,007 [-0,073; 0,058]  | 1,01 [0,92; 1,11] | 0,7079              |
| 120 h  | 305/371 (82,2)                 | 285/368 (77,4) | 1,31 [0,91; 1,89]     | 0,048 [-0,010; 0,105]   | 0,94 [0,88; 1,01] | 0,1454              |
| 336 h  | 320/366 (87,4)                 | 316/364 (86,8) | 1,02 [0,66; 1,58]     | 0,006 [-0,042; 0,055]   | 0,99 [0,94; 1,05] | 0,9213              |
| 528 h  | 88/115 (76,5)                  | 112/133 (84,2) | 0,56 [0,29; 1,09]     | -0,077 [-0,176; 0,022]  | 1,10 [0,97; 1,25] | 0,0866              |

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test  
b: Analyse von Patienten mit einem KG < 80 kg,  
c: Anzahl Patienten an Tag 1  
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; rRR: reverses Relatives Risiko Placebo bzw. Oseltamivir versus Baloxavir  
Quellen: (50–52)

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

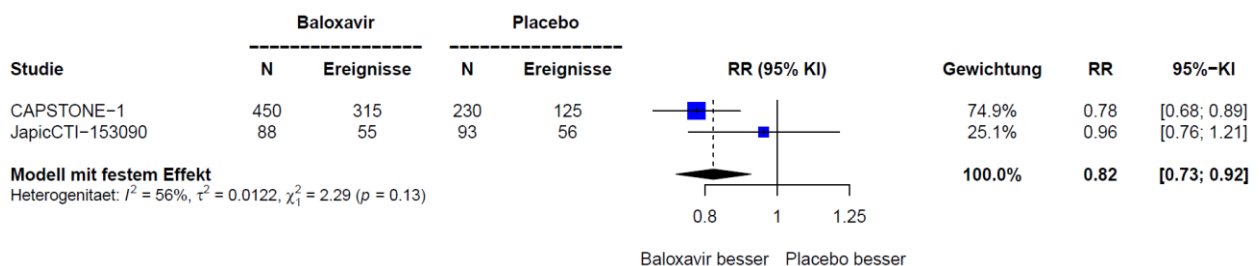


Abbildung 39: Meta-Analyse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10), 24 h aus RCT; Baloxavir versus Placebo

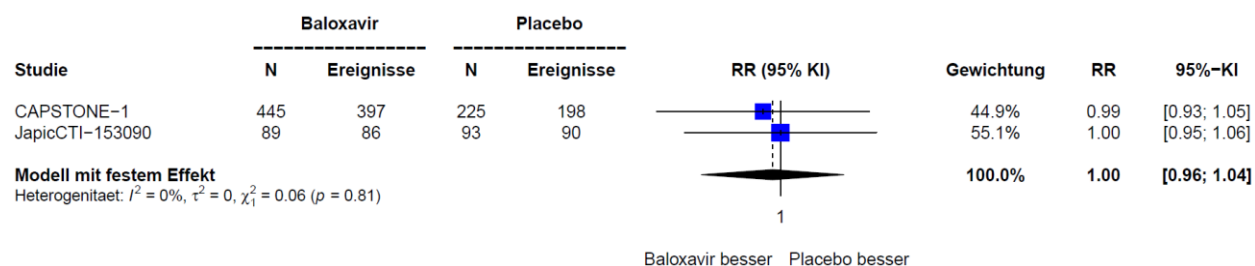
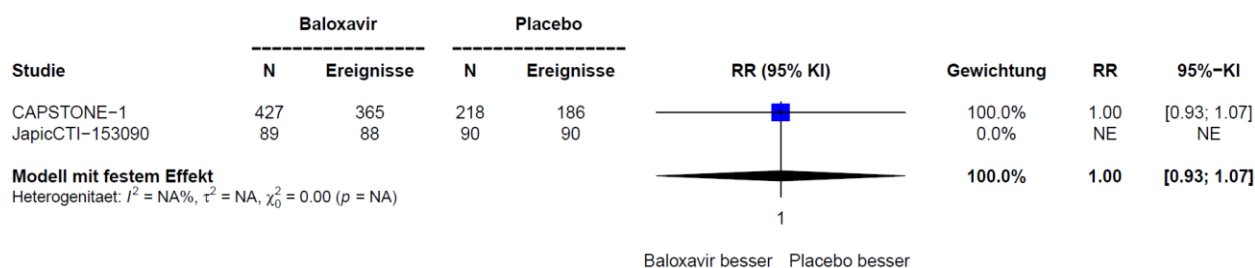


Abbildung 40: Meta-Analyse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10), 120 h aus RCT; Baloxavir versus Placebo

Abbildung 41<sup>17</sup>: Meta-Analyse für „EQ-5D-VAS“ (MID 10), 336 h aus RCT; Baloxavir versus Placebo

### Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen

Die Ergebnisse zu den Mittelwerten, der MMRM und EQ-5D-VAS (MID 7) befindet sich in Anhang 4-G. Die textuelle Darstellung für EQ-5D-VAS (MID 7) befindet sich unter „Beschreibung der Ergebnisse für „EQ-5D-VAS““.

### Beschreibung der Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

Die Rücklaufquoten lagen in JapicCTI-153090 und in CAPSTONE-1 (bis auf Stunde 528 in der Placebo-Gruppe mit 68,8 %) bei über 70 % (Tabelle 4-45). In CAPSTONE-1 hat Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen in den ersten 48 Stunden einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. In CAPSTONE-1 ergab die Bewertung des Gesundheitszustandes mit dem EQ-5D-VAS nach 24 Stunden und 48 Stunden einen signifikanten Vorteil von Baloxavir. Der Anteil der Patienten in CAPSTONE-1, der unter Baloxavir vs. Placebo eine Verbesserung des Gesundheitszustandes (MID 10) erreichte, lag bei Baloxavir höher als unter Placebo (70 % vs. 54,3 % nach 24 Stunden und 86,4 % vs. 76,0 % nach 48 Stunden). Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung des Gesundheitszustandes (MID 10) im Vergleich zu Baloxavir nach 24 Stunden um 22 % reduziert (rRR [95 %-KI]: 0,78 [0,68; 0,89];  $p < 0,0001$ ) und um 12 % nach 48 Stunden reduziert (rRR

<sup>17</sup> Abkürzung NE: „nicht schätzbar“

[95 %-KI]: 0,88 [0,81; 0,95];  $p = 0,0003$ ). Diese Ergebnisse unterstützen die schnellere Besserung der Influenza-Symptome unter Baloxavir im Vergleich zu Placebo. In JapicCTI-153090 war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant, da nur drei Zeitpunkte erhoben wurden und zwei der Zeitpunkte (120 und 336 Stunden) in dem Bereich liegen, in dem die Influenza-Symptomatik größtenteils abgeklungen ist. Zu diesen beiden Zeitpunkten gibt es auch in CAPSTONE-1 keinen Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Die Meta-Analyse zeigte für keinen der Zeitpunkte eine statistisch signifikante Heterogenität bzw. war wegen der Verbesserung des Gesundheitszustandes bei allen Patienten nicht darstellbar (24 Stunden:  $I^2 = 56\%$ ;  $p = 0,13$ ; 120 Stunden  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,81$ ; 336 Stunden  $I^2 =$  nicht durchgeführt (n.d.);  $p = \text{NE}$ ). Die Meta-Analyse zeigte für Baloxavir einen Vorteil im Vergleich zu Placebo, da es schon nach 24 Stunden bei mehr Patienten zu einem verbesserten Gesundheitszustand führt (24 Stunden: RR [95 %-KI]: 0,82 [0,73; 0,92]). Der frühe Zeitraum nach Therapiebeginn von 24-48 Stunden ist der klinisch interessante Zeitraum, wobei 48 Stunden in JapicCTI-153090 nicht erhoben worden sind. Nach 120 Stunden ist der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant, da dann die Influenza-Symptomatik größtenteils abgeklungen waren (120 Stunden: RR [95 %-KI]: 1,00 [0,93; 1,07] (Abbildung 39 bis Abbildung 41).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalyse: EQ-5D-VAS zeigte für die MID von 7 Punkten für Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen in den ersten 48 Stunden einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Der Anteil der Patienten in CAPSTONE-1, der unter Baloxavir vs. Placebo eine Verbesserung des Gesundheitszustandes (MID von 7) erreichte, lag bei Baloxavir signifikant höher als unter Placebo (73,6 % vs. 54,3 % nach 24 Stunden,  $p < 0,001$  und 86,4 % vs. 76,0 % nach 48 Stunden ( $p = 0,0003$ )). Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit für einen besseren Gesundheitszustand nach 24 Stunden im Vergleich zu Baloxavir signifikant um 14 % reduziert (rRR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,97];  $p = 0,0055$ ) und nach 48 Stunden um 9 % (rRR [95 %-KI]: 0,91 [0,85; 0,97];  $p = 0,0010$ ) (53). In JapicCTI-153090 war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant (54).

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

Die Rücklaufquote lag in CAPSTONE-2 (bis auf Stunde 528 (30,6 %) in der Baloxavir-Gruppe und Stunde 528 (35,1 %) in der Oseltamivir-Gruppe) bei über 70% (Tabelle 4-45). Baloxavir hat bei Patienten mit einem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, nach 24 h einen statistisch signifikanten Nachteil gegenüber Oseltamivir (rRR [95 %-KI]: 1,16 [1,01; 1,33];  $p = 0,0235$ ). Ab Stunde 48 bis Stunde 528 war der Unterschied nicht signifikant (Tabelle 4-46).

Bei Influenza-Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, ist der Gesundheitszustand nicht nur von den Influenza-bedingten Symptomen abhängig, sondern auch von den Symptomen einer häufig chronischen Grunderkrankung, die sich mit Auftreten der Influenza verschlechtern oder gleichbleiben können. Dieser Tatsache wurde in CAPSTONE-2 mit der Erhebung der Endpunkte „Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-



Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) und „Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome“ (TTIS\_indiv) Rechnung getragen (Tabelle 4-33). Die Ergebnisse für EQ-5D-VAS in CAPSTONE-2 stehen in Einklang mit den Ergebnissen zu diesen Endpunkten, die zeigen, dass bei Patienten mit einem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die Symptomatik sich erst später bessert als bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalyse: EQ-5D-VAS zeigte für die MID von 7 Punkten für Baloxavir bei Patienten mit einem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, nach 24 Stunden einen statistisch signifikanten Nachteil gegenüber Oseltamivir (rRR [95 %-KI]: 1,12 [0,99; 1,26; p = 0,0451). Nach 120 h zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Baloxavir gegenüber Oseltamivir (rRR [95 %-KI]: 0,92 [0,86; 0,98; p = 0,0178) (55). Bei den übrigen Zeitpunkten war der Unterschied nicht signifikant (Anhang 4-G).

**4.3.1.3.1.2.8 Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter**

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS)

| Studie     | Operationalisierung   |
|------------|---|
| CAPSTONE-1 | <b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b>   |
| CAPSTONE-2 | <p>TTCVS war definiert als die Zeit in Stunden zwischen der Einnahme der Studienmedikation und dem Zeitpunkt, zu dem der Virustiter unter der Nachweisgrenze lag (<math>0,7 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{ml}</math>). Grundlage waren vorzugsweise jeweils zwei Nasenabstriche oder ein Rachenabstrich vor Einnahme der Studienmedikation und zu vier Zeitpunkten im Studienverlauf. Alle Patienten mit positivem Virustiter an Tag 1 wurden bei der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Eine begründete Annahme ist, dass eine höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt und die Dauer der Virusausscheidung für die Dauer der Infektiosität eines Patienten steht (3, 4). Damit ist es aus der gesellschaftlichen Perspektive wichtig, die Ansteckungsgefahr durch Verkürzung der infektiösen Phase zu senken.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>In CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 wurden jeweils Nasopharynx-/Rachenabstriche vor der Gabe der Medikation an Tag 1 zusammen mit dem Schnelltest sowie an den Tagen 2, 3, 5 und 9 gesammelt. Wenn es die Umstände erlaubten, wurden auch an den Tagen 4 und 6 Abstriche genommen. Dauerten die Influenza-Symptome an, sollten auch an den Tagen 15 und 22 (oder bei vorzeitiger Studienbeendigung) Abstriche gesammelt werden.</p> <p><b>Probenbearbeitungszeit</b></p> <p>Die Probenbearbeitungszeit war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Probenentnahme und dem Zeitpunkt der Aliquotierung der Probe, die in den Versandunterlagen von Eurofins vermerkt war. Alle quantitativen Virustiter-Proben, die innerhalb von 96 h verarbeitet wurden, wurden bei der Analyse berücksichtigt.</p> <p><b>Imputation und Zensierung</b></p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231).</p> <p>Für CAPSTONE-2 galt: Die Analysepopulation umfasst die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389).</p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Patienten, bei denen die Virusausscheidung bis zum letzten Beobachtungszeitraum nicht unter der Nachweisgrenze lag, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Ein Tag wurde umgerechnet in 24 h. Wenn der Zeitpunkt der Aliquotierung nicht vermerkt war, wurde die Probenbearbeitungszeit als fehlend gewertet.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen</b></p> <p>Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR (TTCVSR)</p> <p><i>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</i></p> <p>TTCVSR war definiert als die Zeit in Stunden zwischen der Einnahme der Studienmedikation und dem Zeitpunkt, zu dem die durch RT-PCR nachgewiesene Virus-RNA unter der Nachweisgrenze lag (<math>2,05</math> für Influenza-Subtyp A und <math>2,83</math> für Influenzavirus Typ B <math>\log_{10} \text{vp}/\text{mL}</math>). Für Patienten, die mit verschiedenen Influenzavirus Typen infiziert waren, war TTCVSR definiert als die Zeit in Stunden zwischen der Einnahme der Studienmedikation und dem Zeitpunkt, zu dem die durch RT-PCR nachgewiesene Virus-RNA für alle Virus-Typen unterhalb der Nachweisgrenze lag. Grundlage waren vorzugsweise jeweils zwei Nasenabstriche oder ein Rachenabstrich vor Einnahme der Studienmedikation und zu vier Zeitpunkten im</p> |

Studienverlauf. Patienten mit einem positiven RT-PCR-Test an Tag 1 wurden in die Analyse eingeschlossen.

#### *Erhebungszeitpunkte*

In CAPSTONE-1 und -2 wurden jeweils zwei Nasopharynx-/Rachenabstriche vor der Gabe der Medikation an Tag 1 zusammen mit dem Schnelltest gesammelt sowie an den Tagen 2, 3, 5 und 9 gesammelt. Wenn es die Umstände erlaubten, wurden auch an den Tagen 4 und 6 zwei Abstriche genommen. Dauerten die Influenza-Symptome an, sollten auch an den Tagen 15 und 22 (oder bei vorzeitiger Studienbeendigung) Abstriche gesammelt werden.

#### *Probenbearbeitungszeit*

Die Probenbearbeitungszeit war definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Probenentnahme und dem Zeitpunkt der Aliquotierung der Probe, die in den Versandunterlagen von Eurofins vermerkt war. Alle quantitativen PCR-Proben, die innerhalb von 96 h verarbeitet wurden, wurden bei der Analyse berücksichtigt. Die 96 h Regel galt nicht für qualitative PCR vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Alle quantitativen PCRs vor der ersten Dosierung wurden unabhängig von der Probenentnahme- und Aliquotierungszeit ausgewertet.

#### **Imputation und Zensurierung**

Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231).

Für CAPSTONE-2 galt: Die Analysepopulation umfasst die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389).

Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.

Patienten, bei denen die Menge an Virus-RNA bis zum letzten Beobachtungszeitraum nicht unter der Nachweisgrenze lag, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Ein Tag wurde umgerechnet in 24 h. Wenn der Zeitpunkt der Aliquotierung nicht vermerkt war, wurde die Probenbearbeitungszeit als fehlend gewertet.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) in RCT mit Baloxavir

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CAPSTONE-1 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-2 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt TTCVS lag in den Studien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

### Hauptanalyse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) aus RCT mit Baloxavir

| Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                    | Statistische Analysen          |                      |                      |                     |
|--|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|  |                                   |                    | Median in Stunden<br>[95 %-KI] |                      | rHR<br>[95 %-KI]     | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie   | Baloxavir                         | Placebo            | Baloxavir                      | Placebo              |                      |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i>  |                                   |                    |                                |                      |                      |                     |
| CAPSTONE-1   | 424/426<br>(99,5)                 | 203/209<br>(97,1)  | 24,0<br>[24,0; 48,0]           | 96,0<br>[NE; NE]     | 0,25<br>[0,20; 0,32] | < 0,0001            |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i>  |                                   |                    |                                |                      |                      |                     |
| CAPSTONE-2   | <b>Baloxavir</b>                  | <b>Oseltamivir</b> | <b>Baloxavir</b>               | <b>Oseltamivir</b>   |                      |                     |
|  | 351/352<br>(99,7)                 | 344/356<br>(96,6)  | 48,0<br>[NE; NE]               | 96,0<br>[72,0; 96,0] | 0,57<br>[0,47; 0,68] | < 0,0001            |
| a: Zweiseitiger log-rank Test<br>Abkürzungen: rHR: reverse Hazard Ratio Placebo bzw. Oseltamivir versus Baloxavir; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar<br>Quellen: (56, 57) |                                   |                    |                                |                      |                      |                     |

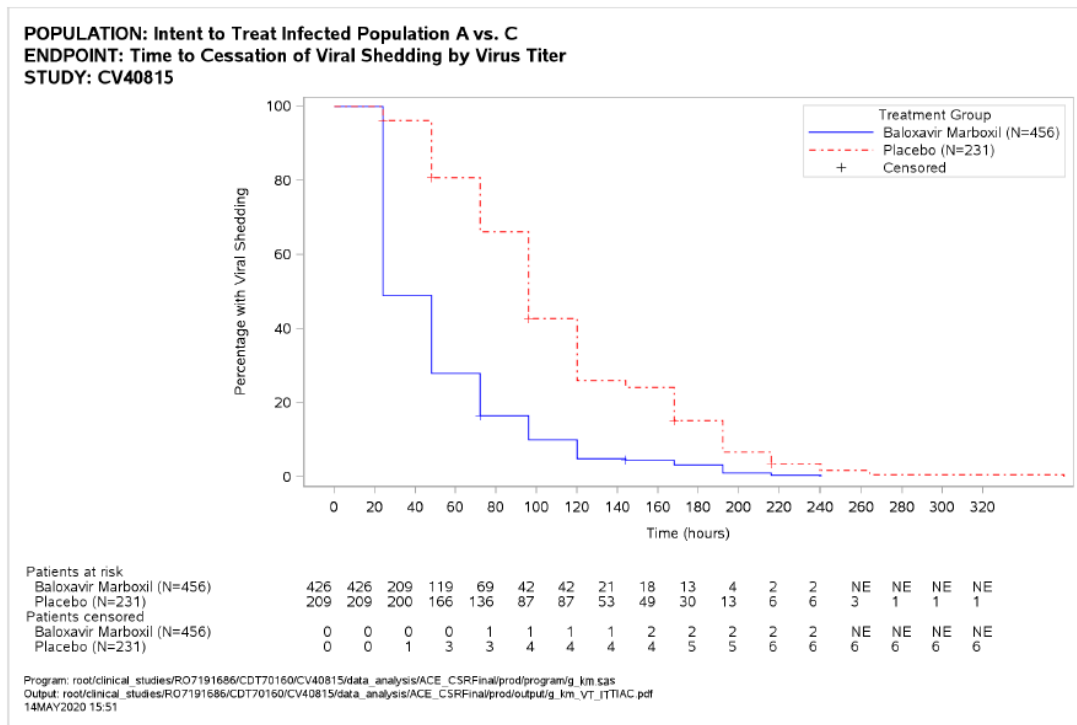


Abbildung 42: „Zeit bis zum Ende der Virausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir

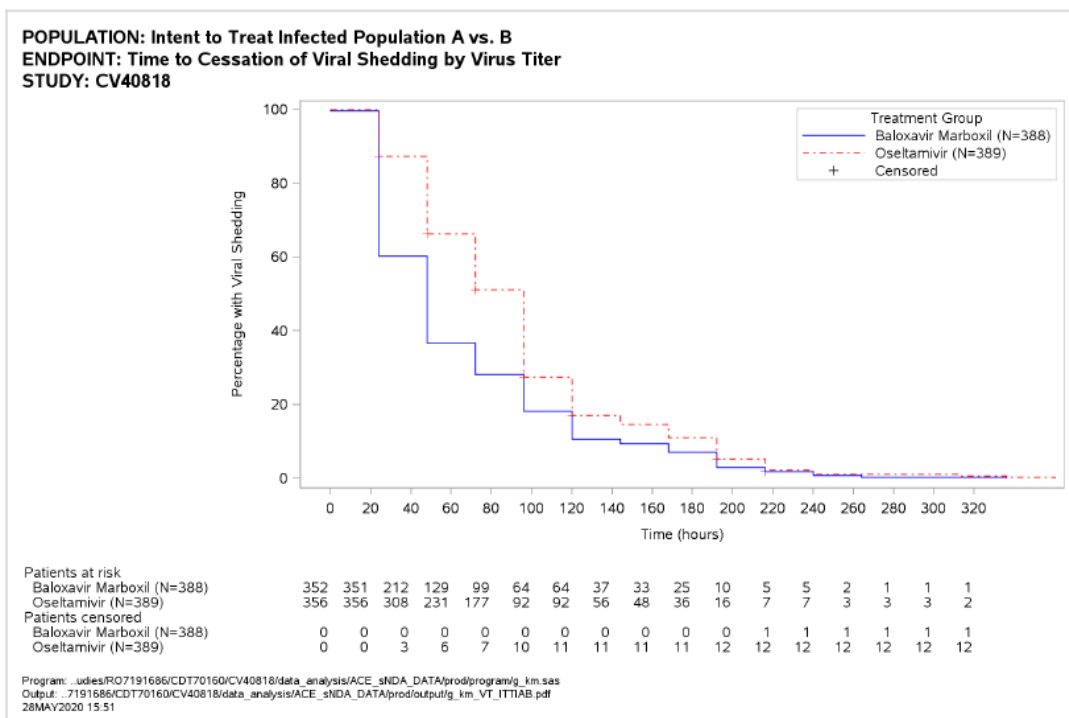


Abbildung 43: „Zeit bis zum Ende der Virausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir

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

Nicht zutreffend

### **Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen**

Die Tabellen und die Kaplan-Meier Kurven befinden sich in Anhang 4-G und die textuelle Darstellung unter „Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ende der Virausscheidung nachgewiesen über Virustiter“.

### **Beschreibung der Ergebnisse für „Zeit bis zum Ende der Virausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS)**

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

In CAPSTONE-1 hat Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Bei Baloxavir lag die Zeit bis zum Ende der Virausscheidung nachgewiesen über Virustiter im Median bei 24 Stunden, während sie unter Placebo bei 96 Stunden lag. Für Placebo ist die Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Zeitpunkt noch Viren auszuschleiden im Vergleich zu Baloxavir signifikant um 75 % reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,25 [0,20; 0,32];  $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR“ (TTCVSR) bestätigen die Hauptanalyse (Anhang 4-G).

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

Baloxavir hat in CAPSTONE-2 bei Influenza-Patienten ab 12 Jahren mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Oseltamivir. Bei Baloxavir lag die Zeit in CAPSTONE-2 bis zum Ende der Virausscheidung nachgewiesen über Virustiter im Median bei 48 Stunden, während sie unter Oseltamivir doppelt so lang bei 96 Stunden lag. Für Oseltamivir ist die Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Zeitpunkt noch Viren auszuschleiden im Vergleich zu Baloxavir statistisch signifikant um 43 % reduziert (rHR [95 %-KI]: 0,57 [0,47; 0,68];  $p < 0,0001$ ).

Die Dauer der Infektiosität wird als Ausscheidung vermehrungsfähiger Viren gemessen (3, 58). Der Virustiter war bei den Influenza-Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen bereits nach 24 Stunden, bei den Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, bereits nach 48 Stunden unter der Nachweisgrenze. Damit sind die Patienten statt nach 4 Tagen (3, 58) bereits nach ein bis zwei Tagen nicht mehr ansteckend. Der

Nachweis über die RT-PCR dient ausschließlich wissenschaftlichen Erkenntnissen, wie lange *per se* mit einem hoch sensitiven Test das Virus nachweisbar ist.

#### 4.3.1.3.1.2.9 Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV)

| Studie                        | Operationalisierung  |
|-------------------------------|--|
| CAPSTONE-1                    | <b>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</b>  |
| CAPSTONE-2<br>JapicCTI-153090 | <p>Der Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter ist definiert als der Prozentsatz der Patienten, deren Virustiter nicht unter der unteren Bestimmungsgrenze (<math>0,7 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{ml}</math>) liegt. Patienten mit einem positiven Virustiter an Tag 1 werden in diese Analyse einbezogen.</p> <p>Eine begründete Annahme ist, dass eine höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt und die Dauer der Virusausscheidung für die Dauer der Infektiosität eines Patienten steht (3, 4). Damit ist es aus der gesellschaftlichen Perspektive wichtig, die Ansteckungsgefahr durch Verkürzung der infektiösen Phase zu senken.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>In JapicCTI-153090 wurde ein Nasopharynx- oder Rachenabstrich vor der Gabe der Medikation an Tag 1 sowie an den Tagen 2, 6 (<math>\pm 1</math> Tag) und 9 (<math>-1, + 2</math> Tage) gesammelt. Wenn es die Umstände erlaubten, wurde auch an Tag 3 ein Abstrich genommen. Ein Abstrich an Tag 15 (<math>\pm 3</math> Tage) erfolgte nur bei andauernder Influenza-Symptomatik.</p> <p>In CAPSTONE-1 und -2 wurden zwei Nasopharynx-/Rachenabstriche vor der Gabe der Medikation an Tag 1 zusammen mit dem RIDT sowie an den Tagen 2, 5 und 9 gesammelt. Bei einigen Patienten wurden auch an den Tagen 4 und 6 Abstriche genommen. Ein Abstrich an Tag 15 und Tag 22 erfolgte nur bei andauernder Influenza-Symptomatik (oder bei vorzeitiger Studienbeendigung). Bei der Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-52 wird Tag 5 nicht dargestellt, da aus klinischer Sicht die schnelle Senkung des Virus-Titers relevant ist.</p> <p><b>Imputation und Zensierung</b></p> <p>Für JapicCTI-153090 galt: Die Analysepopulation umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren, 40 mg Baloxavir (N = 90) oder Placebo erhalten hatten und weniger als 80 kg wogen (N = 94).</p> <p>Für CAPSTONE-1 galt: Die Analysepopulation (entspricht der Studienpopulation) umfasste die Patienten der Gesamtstudienpopulation ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 456) oder Placebo erhalten hatten (N = 231).</p> <p>Für CAPSTONE-2 galt: Die Analysepopulation umfasst die Patienten der Gesamtstudienpopulation nach dem ITTI-Prinzip, die älter als 12 Jahre waren und Baloxavir (N = 388) oder Oseltamivir erhalten hatten (N = 389).</p> <p>Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter.</p> |

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) in RCT mit Baloxavir

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| CAPSTONE-1      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-2      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| JapicCTI-153090 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt PPIV lag in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

### Hauptanalyse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) aus RCT mit Baloxavir

| Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter zu jedem Zeitpunkt (PPIV)                             | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                            |                       |                     |
|---|--------------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
|   |                                |                 | OR [95 %-KI]          | ARR [95 %-KI]              | RR [95 %-KI]          | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie  | Baloxavir                      | Placebo         |                       |                            |                       |                     |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</i> |                                |                 |                       |                            |                       |                     |
| <b>JapicCTI-153090<sup>b</sup></b><br><b>Anzahl Patienten<sup>c</sup></b>                                     | 88                             | 93              |                       |                            |                       |                     |
| 24 h  | 42/86<br>(48,8)                | 86/92<br>(93,5) | 0,07<br>[0,03; 0,18]  | -0,446<br>[-0,563; -0,329] | 0,52<br>[0,42; 0,65]  | < 0,0001            |
| 48 h  | 19/65<br>(29,2)                | 49/61<br>(80,3) | 0,09<br>[0,04; 0,22]  | -0,511<br>[-0,660; -0,362] | 0,36<br>[0,24; 0,54]  | < 0,0001            |
| 120 h   | 11/87<br>(12,6)                | 20/92<br>(21,7) | 0,52<br>[0,23; 1,16]  | -0,091<br>[-0,200; 0,019]  | 0,58<br>[0,30; 1,14]  | 0,1155              |
| 192 h   | 1/86<br>(1,2)                  | 1/91<br>(1,1)   | NE                    | 0,001<br>[-0,031; 0,032]   | 1,06<br>[0,07; 16,65] | 0,9679              |



| Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter zu jedem Zeitpunkt (PPIV)  | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                          | Statistische Analysen |                            |                       |                     |
|--|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
|  |                                |                          | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]           | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie   | Baloxavir                      | Placebo                  |                       |                            |                       |                     |
| <b>CAPSTONE-1</b><br>Anzahl Patienten <sup>c</sup>   | 427                            | 210                      |                       |                            |                       |                     |
| 24 h   | 197/414<br>(47,6)              | 193/201<br>(96,0)        | 0,04<br>[0,02; 0,08]  | -0,484<br>[-0,540; -0,429] | 0,50<br>[0,45; 0,55]  | < 0,0001            |
| 48 h   | 88/406<br>(21,7)               | 136/193<br>(70,5)        | NE                    | -0,488<br>[-0,564; -0,412] | 0,31<br>[0,25; 0,38]  | < 0,0001            |
| 72 h   | 19/114<br>(16,7)               | 32/57<br>(56,1)          | 0,17<br>[0,08; 0,34]  | -0,395<br>[-0,541; -0,249] | 0,30<br>[0,19; 0,48]  | < 0,0001            |
| 120 h  | 8/97<br>(8,2)                  | 6/48<br>(12,5)           | 0,66<br>[0,21; 2,06]  | -0,043<br>[-0,151; 0,066]  | 0,66<br>[0,24; 1,79]  | 0,4153              |
| 192 h  | 12/408<br>(2,9)                | 9/197<br>(4,6)           | 0,65<br>[0,27; 1,57]  | -0,016<br>[-0,050; 0,017]  | 0,64<br>[0,28; 1,50]  | 0,3084              |
| <i>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i>  |                                |                          |                       |                            |                       |                     |
| <b>CAPSTONE-2</b><br>Anzahl Patienten <sup>c</sup>   | <b>Baloxavir</b>               | <b>Osel-<br/>tamivir</b> | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]           | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> |
|  | 355                            | 360                      |                       |                            |                       |                     |
| 24 h   | 197/336<br>(58,6)              | 299/344<br>(86,9)        | 0,20<br>[0,14; 0,30]  | -0,283<br>[-0,346; -0,219] | 0,67<br>[0,61; 0,74]  | < 0,0001            |
| 48 h   | 107/338<br>(31,7)              | 204/340<br>(60,0)        | 0,30<br>[0,22; 0,42]  | -0,283<br>[-0,355; -0,212] | 0,53<br>[0,44; 0,63]  | < 0,0001            |
| 72 h   | 24/130<br>(18,5)               | 41/124<br>(33,1)         | 0,43<br>[0,23; 0,77]  | -0,146<br>[-0,252; -0,040] | 0,56<br>[0,36; 0,87]  | 0,0094              |
| 120 h  | 5/115<br>(4,3)                 | 12/105<br>(11,4)         | 0,32<br>[0,10; 1,02]  | -0,071<br>[-0,142; 0,001]  | 0,38<br>[0,14; 1,04]  | 0,0605              |
| 192 h  | 9/327<br>(2,8)                 | 3/322<br>(0,9)           | 2,96<br>[0,79; 11,05] | 0,018<br>[-0,002; 0,039]   | 2,95<br>[0,81; 10,81] | 0,1018              |
| a: Wald Test<br>b: Analyse von Patienten mit einem KG < 80 kg<br>c: Anzahl Patienten mit positivem Virustiter an Tag 1<br>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; h: Stunde; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Baloxavir versus Placebo bzw. Osetamivir<br>Quellen: (59–61) |                                |                          |                       |                            |                       |                     |

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt*

wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

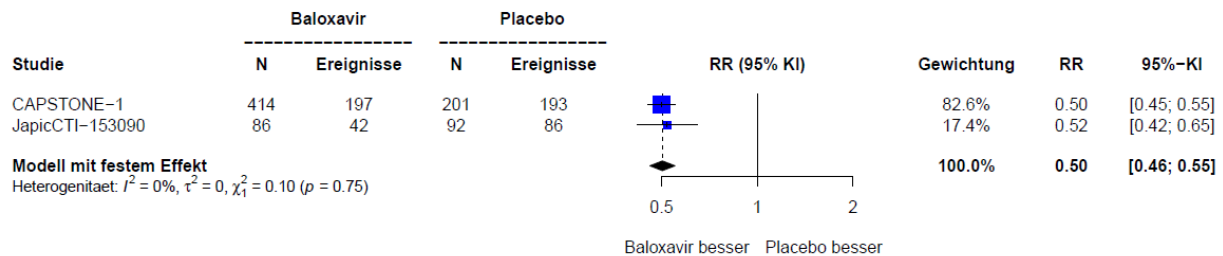


Abbildung 44: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 24 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo

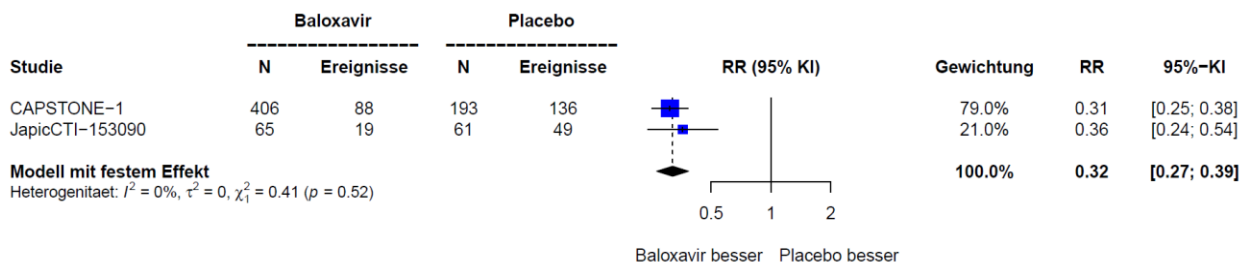


Abbildung 45: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 48 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo

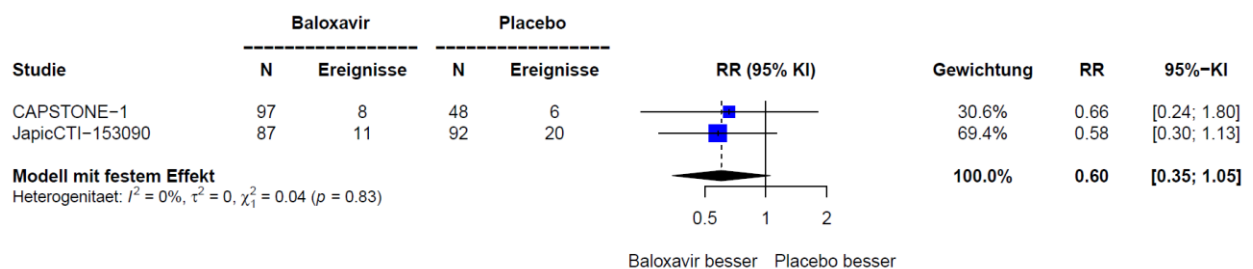


Abbildung 46: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 120 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo

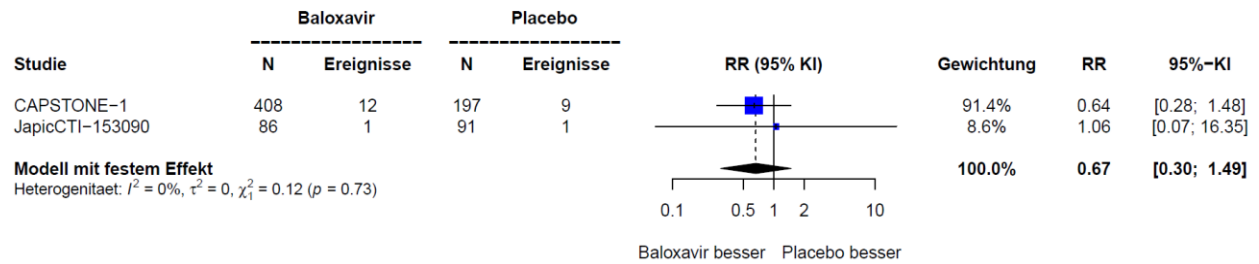


Abbildung 47: Meta-Analyse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV) nach 192 Stunden aus RCT; Baloxavir versus Placebo

### Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“ (PPIV)

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

In CAPSTONE-1 hat Baloxavir einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Unter Baloxavir war der Anteil Patienten mit positivem Virustiter zu jedem Zeitpunkt niedriger als unter Placebo. Insbesondere in den ersten 48 Stunden zeigte sich ein großer Unterschied von 47,6% vs. 96,0 % (24 Stunden) und 21,7 % vs. 70,5 % (48 Stunden). Damit war unter Baloxavir im Vergleich zu Placebo das Risiko, Influenza-Virustiter positiv zu sein, nach 24 Stunden um 50 % (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,45; 0,55];  $p < 0,0001$ ), nach 48 Stunden um 69 % (RR [95 %-KI]: 0,31 [0,25; 0,38];  $p < 0,0001$ ) und nach 72 Stunden um 70 % (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,19; 0,48];  $p < 0,0001$ ) reduziert. Nach 120 Stunden war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant. Die Ergebnisse von JapicCTI-153090 bestätigen dies. Insbesondere in den ersten 48 Stunden zeigte sich ein großer Unterschied von 48,8% vs. 93,5 % (24 Stunden) und 29,2 % vs. 80,3 % (48 Stunden). Damit war unter Baloxavir im Vergleich zu Placebo das Risiko, Influenza-Virustiter positiv zu sein, nach 24 Stunden um 48 % (RR [95 %-KI]: 0,52 [0,42; 0,65]), nach 48 Stunden um 64 % (RR [95 %-KI]: 0,36 [0,24; 0,54]) reduziert (Tabelle 4-52).

Die Meta-Analyse zeigte für keinen der Zeitpunkte eine statistisch signifikante Heterogenität (24 Stunden  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,75$ ; 48 Stunden:  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,52$ ; 120 Stunden  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,83$ ; 192 Stunden  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,73$ ; Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 46, Abbildung 47). Sie zeigte für Baloxavir bei Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Das Risiko, Influenza-Virustiter positiv zu sein, war nach 24 Stunden um 50 % (RR [95 %-KI]: 0,50 [0,46; 0,55]) reduziert und nach 48 Stunden um 68 % (RR [95 %-KI]: 0,32 [0,27; 0,39]) reduziert (Abbildung 44 und Abbildung 45).

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

In CAPSTONE-2 hat Baloxavir bei Influenza-Patienten ab 12 Jahren mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Oseltamivir. Unter Baloxavir war der Anteil Patienten mit positivem Virustiter zu jedem Zeitpunkt niedriger als unter Oseltamivir. Insbesondere in den ersten 48 Stunden zeigte sich ein großer Unterschied von 58,6 % vs. 86,9 % (24 Stunden) und 31,7 % vs. 60,0 % (48 Stunden). Damit war unter Baloxavir im Vergleich zu Oseltamivir das Risiko, Influenza-Virustiter positiv

zu sein, nach 24 Stunden um 33 % (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,61; 0,74];  $p < 0,0001$ ), nach 48 Stunden um 47 % (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,44; 0,63];  $p < 0,0001$ ) und nach 72 Stunden um 44 % (RR [95 %-KI]: 0,56 [0,36; 0,87];  $p = 0,0094$ ) reduziert. Nach 120 Stunden war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant, weil die Influenza zu diesem Zeitpunkt in der Regel schon abgeklungen ist (Tabelle 4-52).

### ***Zusammenfassung für die virologischen Endpunkte***

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

Die virologischen Endpunkte TTCVS und PPIV zeigen für Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Placebo. Der Virus-Titer wurde schneller als unter Placebo gesenkt und die Virusausscheidung im Median 3 Tage früher beendet (TTCVS). Auch die Ergebnisse des Endpunkts PPIV bestätigen den schnellen Wirkeintritt von Baloxavir. Diese Ergebnisse bestätigen die statistisch signifikanten Ergebnisse für Baloxavir für die Endpunkte zur Influenza-Symptomatik.

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

Die virologischen Endpunkte TTCVS und PPIV zeigen für Baloxavir bei Influenza-Patienten ab 12 Jahren mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Oseltamivir. Der Virus-Titer wurde schneller als unter Oseltamivir gesenkt und die Virusausscheidung im Median 2 Tage früher beendet (TTCVS). Auch die Ergebnisse des Endpunkts PPIV bestätigen den schnelleren Wirkeintritt von Baloxavir.

#### **4.3.1.3.1.2.10 Begleitmedikationen**

Laut RKI sollen Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen symptomatisch therapiert werden und sich zu Hause auskurieren. Die WHO versteht unter einer symptomatischen Therapie in erster Linie die Linderung von Symptomen wie Fieber (28). Aus der Wirkstoffgruppe der Antipyretika war die Einnahme von Paracetamol/Acetaminophen zur Linderung der Influenza-Symptome Fieber und Schmerzen in allen Studien erlaubt. In keiner der drei Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 war der Unterschied statistisch signifikant (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-53: Einsatz der Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol in den Analysepopulationen

|  | <b>Baloxavir</b> | <b>Placebo</b>     | <b>p-Wert <sup>a</sup></b> |
|--|------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>Kategorie</b>                               | <b>n/N (%)</b>   | <b>n/N (%)</b>     |                            |
| <b>JapicCTI-153090</b>                         |                  |                    |                            |
| Nein   | 21/90 (23,3)     | 21/94 (22,3)       | 0,7703                     |
| Ja   | 69/90 (76,7)     | 73/94 (77,7)       |                            |
| <b>CAPSTONE-1</b>                              |                  |                    |                            |
| Nein   | 426/456 (93,4)   | 220/231 (95,2)     | 0,3398                     |
| Ja   | 30/456 (6,6)     | 11/231 (4,8)       |                            |
| <b>CAPSTONE-2</b>                              |                  |                    |                            |
|  | <b>Baloxavir</b> | <b>Oseltamivir</b> |                            |
| Nein   | 354/388 (91,2)   | 361/389 (92,8)     | 0,4306                     |
| Ja   | 34/388 (8,8)     | 28/389 (7,2)       |                            |
| a: Wilcoxon-Rangsummentest<br>Quellen: (62–64) |                  |                    |                            |

Zusätzlich war in CAPSTONE-2 vor dem Hintergrund, dass Hochrisiko-Patienten eingeschlossen waren, niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen erlaubt.

In den Per-Protokoll-Analysen von CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 waren die Patienten, die andere Begleitmedikationen als die erlaubten eingenommen hatten, ausgeschlossen. Die Ergebnisse waren bei TTAS und TTIS statistisch signifikant zugunsten von Baloxavir (6, 7).

#### 4.3.1.3.1.2.11 Antivirale Resistenz

Die Entstehung von Resistenzen gegen antivirale Medikamente wird weltweit durch die WHO und national durch das Nationale Referenzzentrum für Influenza kontinuierlich überwacht. Resistenzen gegen antivirale Wirkstoffe entstehen durch Subtyp- und Inhibitor-spezifische Punktmutationen in den Genen der therapeutischen Zielproteine. Die Prävalenz zirkulierender Inflenzaviren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir befindet sich sowohl in Deutschland als auch international auf gleichbleibend niedrigem Niveau. Resistenzen von Inflenzaviren Typ B gegen Baloxavir wurden bisher nicht beobachtet (22, 65, 66).

**4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit - RCT**

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Verträglichkeit - aus RCT mit Baloxavir

| Studie                                      | Operationalisierung  |
|---|--|
| JapicCTI-153090<br>CAPSTONE-1<br>CAPSTONE-2 | <p>Die Sicherheitspopulation setzte sich aus allen Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten hatten. Sie wurde nach der Behandlung analysiert, die die Patienten tatsächlich erhalten hatten, und nicht nach der Behandlung, zu der sie randomisiert worden waren.</p> <p><b>Generelle Verträglichkeit</b></p> <p><b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</b></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Eine medizinische Vorgeschichte, über die zu Beginn der Studie berichtet wurde und die sich nach der Exposition gegenüber der Studienmedikation verschlechterte, wurde als UE eingestuft. Unzureichende Wirksamkeit (wie z. B. das Auftreten einer Influenzavirusinfektion) oder eine Veränderung von Influenza-Symptomen nach Auftreten einer Influenzavirusinfektion wurden nicht als UE dokumentiert, außer sie wurden als schwerwiegend eingestuft. Sämtliche UE wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Versionen 18.0 und 19.1) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) klassifiziert. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Alle UE wurden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 4.0) und der Kausalität eingestuft.</p> <p><b>Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5 und Patienten mit UE <math>\geq</math> Grad 3</b></p> <p>UE wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet.</p> <p><b>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</b></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, das mindestens eines der folgenden ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich,</li> <li>• lebensbedrohlich,</li> <li>• einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>• medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht zum Tod führten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, konnten als SUE eingestuft werden, wenn sie auf der Grundlage eines angemessenen medizinischen Urteils den Patienten gefährdeten und möglicherweise ein medizinisches Eingreifen erforderlich machten, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Beispiele für solche medizinischen Ereignisse waren allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause erforderten, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs.</p> <p>Blutchemie Testergebnisse, die das folgende Kriterium erfüllten, galten ebenfalls als SUE:<br/>Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) um mehr als 3 x des oberen Grenzwertes bei gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins um mehr als 2 x des oberen Grenzwertes.</p> |

| Studie                        | Operationalisierung   |      |                                 |                         |   |                               |   |
|-------------------------------|---|------|---------------------------------|-------------------------|---|-------------------------------|---|
|                               | <p><b>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</b><br/>Für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p><b>Spezifische Verträglichkeit</b></p> <p><b>UE von besonderem Interesse (AESI)</b><br/>UE von besonderem Interesse sind UE der Prüfmedikation, die auf Basis toxikologischer Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden.</p> <p>AESI wurden durch Systemorganklassen (SOC, System Organ Class) und standardisierte MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) operationalisiert.</p> <p>Darstellung nach SOC und SMQ nach MedDRA</p> <table border="1" data-bbox="395 674 1410 882"> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 674 906 723">AESI</td> <td data-bbox="906 674 1410 723">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 723 906 801">Hepatische Erkrankungen</td> <td data-bbox="906 723 1410 801">SMQ: „Drug related hepatic disorders“ (MedDRA Code: 20000006)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 801 906 882">Neuropsychiatrische Störungen</td> <td data-bbox="906 801 1410 882">SOC: “psychiatric disorders” und “nervous system disorders”</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b><br/>Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit UE wurde von der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert. Bei vorzeitigem Studienabbruch sollten die Prüffärzte möglichst weitere 21 Tage nach Einnahme der letzten Dosis die UE dokumentieren. Alle UE wurden bis zu ihrer Rückbildung oder bis zur Stabilisierung oder Chronifizierung des Zustands oder bis 35 Tage nach Einnahme der Studienmedikation beobachtet. SUE, für die die Studienmedikation als ursächlich angesehen wurde, und UE, die eine abnorme Leberfunktion beinhalteten, wurden darüberhinaus weiterverfolgt bis sich ein „lost to follow-up“ zeigte.</p> <p>Es erfolgte eine Zusammenfassung nach Schweregrad und Ergebnis. Wenn ein Patient mehrere Episoden desselben UE zu verschiedenen Zeitpunkten hatte, wurde dies jeweils einmal in den entsprechenden Kategorien des Beginns gezählt.</p> <p><b>Imputation und Zensierung</b><br/>Die Analysepopulation schloss alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten, unabhängig von ihrer Randomisierung. Es erfolgte keine Imputation der Daten.</p> <p><b>Hauptanalysen</b><br/>Generelle und spezifische Verträglichkeit mit absoluter Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relativem Risiko (RR)) und den zugehörigen 95 %-KI wurden dargestellt.</p> <p>Eine Meta-Analyse der Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 wurde durchgeführt.</p> | AESI | Vorgehen zur Sicherheitsanalyse | Hepatische Erkrankungen | SMQ: „Drug related hepatic disorders“ (MedDRA Code: 20000006) | Neuropsychiatrische Störungen | SOC: “psychiatric disorders” und “nervous system disorders” |
| AESI                          | Vorgehen zur Sicherheitsanalyse   |      |                                 |                         |   |                               |   |
| Hepatische Erkrankungen       | SMQ: „Drug related hepatic disorders“ (MedDRA Code: 20000006)   |      |                                 |                         |   |                               |   |
| Neuropsychiatrische Störungen | SOC: “psychiatric disorders” und “nervous system disorders”   |      |                                 |                         |   |                               |   |

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit Baloxavir

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| JapicCTI-153090 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-1      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CAPSTONE-2      | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Verträglichkeit lag in den Studien JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

#### 4.3.1.3.1.3.1 Generelle Verträglichkeit - RCT

##### Hauptanalysen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus JapicCTI-153090 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| JapicCTI-153090  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|                  |                                   |                 | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>b</sup> |
| Endpunkt         | Baloxavir                         | Placebo         |                       |                           |                      |                     |
| Patienten mit UE | 18/90<br>(20,0)                   | 26/94<br>(27,7) | 0,65<br>[0,33; 1,30]  | -0,077<br>[-0,199; 0,046] | 0,72<br>[0,43; 1,22] | 0,2278              |

a: Analyse von Patienten mit einem KG < 80 kg

b: Wald-Test

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo.

Quelle: Anhang 4-G



Tabelle 4-57: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| CAPSTONE-1   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                  | Statistische Analysen |                           |                       |                     |
|--|-----------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
|  |                                   |                  | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> |
| Endpunkt   | Baloxavir                         | Placebo          |                       |                           |                       |                     |
| Patienten mit UE   | 120/610<br>(19,7)                 | 73/309<br>(23,6) | 0,79<br>[0,57; 1,10]  | -0,040<br>[-0,096; 0,017] | 0,83<br>[0,64; 1,08]  | 0,1622              |
| Patienten mit UE<br>Grad 3   | 4/610<br>(0,7)                    | 4/309<br>(1,3)   | 0,50<br>[0,13; 2,03]  | -0,006<br>[-0,021; 0,008] | 0,51<br>[0,13; 2,01]  | 0,3338              |
| Patienten mit UE<br>Grad 4   | 1/610<br>(0,2)                    | 0/309<br>(0,0)   | NE                    | NE                        | NE                    | NE                  |
| Patienten mit UE<br>Grad 5   | 0/610<br>(0,0)                    | 0/309<br>(0,0)   |                       |                           |                       |                     |
| Patienten mit UE<br>Grad ≥ 3   | 5/610<br>(0,8)                    | 4/309<br>(1,3)   | 0,63<br>[0,17; 2,36]  | -0,005<br>[-0,019; 0,010] | 0,63<br>[0,17; 2,34]  | 0,4934              |
| Patienten mit SUE  | 2/610<br>(0,3)                    | 0/309<br>(0,0)   | NE                    | NE                        | NE                    | NE                  |
| Patienten mit Behand-<br>lungsabbruch wegen<br>UE  | 2/610<br>(0,3)                    | 1/309<br>(0,3)   | 1,01<br>[0,09; 11,22] | 0,000<br>[-0,008; 0,008]  | 1,01<br>[0,09; 11,13] | 0,9915              |
| a: Wald-Test<br>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo.<br>Quelle: Anhang 4-G |                                   |                  |                       |                           |                       |                     |

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| CAPSTONE-2   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                   | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|--|-----------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|  |                                   |                   | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
| Endpunkt   | Baloxavir                         | Osel-<br>tamivir  |                       |                           |                      |                     |
| Patienten mit UE   | 179/730<br>(24,5)                 | 192/721<br>(26,6) | 0,90<br>[0,71; 1,13]  | -0,021<br>[-0,066; 0,024] | 0,92<br>[0,77; 1,10] | 0,3574              |
| Patienten mit UE<br>Grad 3   | 10/730<br>(1,4)                   | 12/721<br>(1,7)   | 0,82<br>[0,35; 1,91]  | -0,003<br>[-0,016; 0,010] | 0,82<br>[0,36; 1,89] | 0,6468              |
| Patienten mit UE<br>Grad 4   | 0/730<br>(0,0)                    | 2/721<br>(0,3)    | NE                    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]   | 0,9999              |
| Patienten mit UE<br>Grad 5   | 0/730<br>(0,0)                    | 1/721<br>(0,1)    | NE                    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]   | 0,9999              |
| Patienten mit UE<br>Grad $\geq 3$  | 10/730<br>(1,4)                   | 15/721<br>(2,1)   | 0,65<br>[0,29; 1,46]  | -0,007<br>[-0,021; 0,006] | 0,66<br>[0,30; 1,46] | 0,3020              |
| Patienten mit SUE  | 5/730<br>(0,7)                    | 8/721<br>(1,1)    | 0,61<br>[0,20; 1,89]  | -0,004<br>[-0,014; 0,005] | 0,62<br>[0,20; 1,88] | 0,3954              |
| Patienten mit Behand-<br>lungsabbruch wegen<br>UE  | 5/730<br>(0,7)                    | 4/721<br>(0,6)    | 1,24<br>[0,33; 4,62]  | 0,001<br>[-0,007; 0,009]  | 1,23<br>[0,33; 4,58] | 0,7527              |
| a: Wald-Test<br>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo.<br>Quelle: Anhang 4-G |                                   |                   |                       |                           |                      |                     |

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

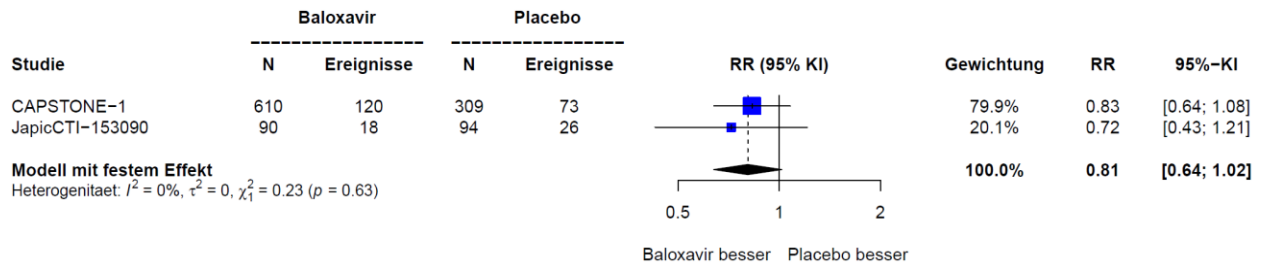


Abbildung 48: Meta-Analyse für „generelle Verträglichkeit“ Patienten mit UE aus RCT; Baloxavir versus Placebo

Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE bei mehr als 10 % der Patienten aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir

| CAPSTONE-1                              | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                  | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|---|-----------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|   | Baloxavir                         | Placebo          | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
| SOC/PT                                  |                                   |                  |                       |                           |                      |                     |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 47/610<br>(7,7)                   | 34/309<br>(11,0) | 0,68<br>[0,42; 1,07]  | -0,033<br>[-0,074; 0,008] | 0,70<br>[0,46; 1,07] | 0,0960              |

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir

| CAPSTONE-1   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                  | Statistische Analysen |                           |                       |                     |
|--|-----------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
|  | Baloxavir                         | Placebo          | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                    | 47/610<br>(7,7)                   | 34/309<br>(11,0) | 0,68<br>[0,42; 1,07]  | -0,033<br>[-0,074; 0,008] | 0,70<br>[0,46; 1,07]  | 0,0960              |
| Bronchitis   | 16/610<br>(2,6)                   | 17/309<br>(5,5)  | 0,46<br>[0,23; 0,93]  | -0,029<br>[-0,057; 0,000] | 0,48<br>[0,24; 0,93]  | 0,0300              |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 10/610<br>(1,6)                   | 2/309<br>(0,6)   | 2,56<br>[0,56; 11,75] | 0,010<br>[-0,004; 0,023]  | 2,53<br>[0,56; 11,49] | 0,2283              |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | 37/610<br>(6,1)                   | 25/309<br>(8,1)  | 0,73<br>[0,43; 1,24]  | -0,020<br>[-0,056; 0,016] | 0,75<br>[0,46; 1,22]  | 0,2479              |
| Durchfall  | 18/610<br>(3,0)                   | 14/309<br>(4,5)  | 0,64<br>[0,31; 1,31]  | -0,016<br>[-0,043; 0,011] | 0,65<br>[0,33; 1,29]  | 0,2198              |
| Untersuchungen   | 20/610<br>(3,3)                   | 10/309<br>(3,2)  | 1,01<br>[0,47; 2,19]  | 0,000<br>[-0,024; 0,025]  | 1,01<br>[0,48; 2,14]  | 0,9727              |

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir

| CAPSTONE-2   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                  | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|--|-----------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|  | Baloxavir                         | Oseltamivir      | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                    | 62/730<br>(8,5)                   | 74/721<br>(10,3) | 0,81<br>[0,57; 1,16]  | -0,018<br>[-0,048; 0,012] | 0,83<br>[0,60; 1,14] | 0,2482              |
| Bronchitis   | 21/730<br>(2,9)                   | 30/721<br>(4,2)  | 0,68<br>[0,39; 1,20]  | -0,013<br>[-0,032; 0,006] | 0,69<br>[0,40; 1,20] | 0,1869              |
| Sinusitis  | 14/730<br>(1,9)                   | 22/721<br>(3,1)  | 0,62<br>[0,32; 1,22]  | -0,011<br>[-0,027; 0,005] | 0,63<br>[0,32; 1,22] | 0,1692              |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | 10/730<br>(1,4)                   | 15/721<br>(2,1)  | 0,65<br>[0,29; 1,46]  | -0,007<br>[-0,021; 0,006] | 0,66<br>[0,30; 1,46] | 0,302               |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 18/730<br>(2,5)                   | 12/721<br>(1,7)  | 1,49<br>[0,71; 3,12]  | 0,008<br>[-0,007; 0,023]  | 1,48<br>[0,72; 3,05] | 0,2867              |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | 57/730<br>(7,8)                   | 68/721<br>(9,4)  | 0,81<br>[0,56; 1,18]  | -0,016<br>[-0,045; 0,013] | 0,83<br>[0,59; 1,16] | 0,2715              |

| CAPSTONE-2     | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|                |                                   |                 | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
| SOC/PT         | Baloxavir                         | Oseltamivir     |                       |                           |                      |                     |
| Durchfall      | 20/730<br>(2,7)                   | 23/721<br>(3,2) | 0,85<br>[0,47; 1,57]  | -0,005<br>[-0,022; 0,013] | 0,86<br>[0,48; 1,55] | 0,6134              |
| Übelkeit       | 20/730<br>(2,7)                   | 34/721<br>(4,7) | 0,57<br>[0,32; 1,00]  | -0,020<br>[-0,039; 0,000] | 0,58<br>[0,34; 1,00] | 0,0498              |
| Erbrechen      | 8/730<br>(1,1)                    | 14/721<br>(1,9) | 0,56<br>[0,23; 1,34]  | -0,008<br>[-0,021; 0,004] | 0,56<br>[0,24; 1,34] | 0,1937              |
| Untersuchungen | 22/730<br>(3,0)                   | 34/721<br>(4,7) | 0,63<br>[0,36; 1,08]  | -0,017<br>[-0,037; 0,003] | 0,64<br>[0,38; 1,08] | 0,0955              |

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

### Beschreibung der Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

#### *JapicCTI-153090*

In JapicCTI-153090 wurden bei 20,0 % (18/90) der Patienten in der Baloxavir- und 27,7 % (26/94) in der Placebo-Gruppe UE dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-56). Es lagen in beiden Studienarmen keine UE mit Grad 3-5 oder Grad  $\geq 3$ , keine SUE und keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, vor.

Es gab keine UE, die bei mehr als 10 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.

#### *CAPSTONE-1*

In CAPSTONE-1 wurden bei 19,7 % (120/610) der Patienten in der Baloxavir- und 23,6 % (73/309) in der Placebo-Gruppe UE dokumentiert. In beiden Behandlungsgruppen traten bei jeweils vier Patienten UE Grad 3 auf (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 0,7 % (4/610) vs. 1,3 % (4/309)). Ein Patient in der Baloxavir-Gruppe hatte ein UE Grad 4. Es traten keine UE mit Grad 5 auf. Insgesamt 9 Patienten hatten in beiden Behandlungsgruppen ein UE Grad  $\geq 3$  (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 0,8 % (5/610) vs. 1,3 % (4/309)). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-57).

SUE traten bei zwei Patienten in der Baloxavir- und bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe auf (Tabelle 4-57). Diese wurden vom Studienarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Es gab keine SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in

einem Studienarm aufgetreten waren. Es wurden keine SUE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren, beobachtet.

Ein Behandlungsabbruch wegen UE trat bei zwei Patienten in der Baloxavir- und einem Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-57). Bei beiden Patienten der Baloxavir-Gruppe war auf SOC/PT-Ebene Bronchitis der Grund für den Behandlungsabbruch, bei einem Patienten kam zusätzlich noch eine Lungenentzündung hinzu (Anhang 4-G). Diese UE wurden vom Studienarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (6).

Die Meta-Analyse für UE zeigte keine statistisch signifikante Heterogenität ( $I^2 = 0 \%$ ;  $p = 0,63$ ). Sie zeigte für Baloxavir einen numerischen Vorteil im Vergleich zu Placebo (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,64; 1,02]) (Abbildung 48).

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in CAPSTONE-1 auftraten, wurden der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 7,7 % (47/610) vs. 11,0 % (34/309)) zugeordnet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-59).

UE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, wurden der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 7,7 % (47/610) vs. 11,0 % (34/309)), „Erkrankungen der Atemwege“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 1,6 % (10/610) vs. 0,6 % (2/309)), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 6,1 % (37/610) vs. 8,1 % (25/309)) und Unterschungen (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 3,3 % (20/610) vs. 3,2 % (10/309)) zugerechnet. PT waren „Bronchitis“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 2,6 % (16/610) vs. 5,5 % (17/309)) und „Durchfall“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 3,0 % (18/610) vs. 4,5 % (14/309)). In der Placebo-Gruppe trat häufiger Bronchitis auf, der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Baloxavir ( $p = 0,0300$ ) (Tabelle 4-60).

Die Nachbeobachtungszeit war in beiden Studien ausreichend lang, um mögliche Komplikationen über das Ende der Therapie mit Baloxavir hinaus zu erfassen. UE wurden bis zu ihrer Rückbildung oder bis Stabilisierung oder Chronifizierung des Zustands oder bis 35 Tage nach Einnahme der Studienmedikation weiterverfolgt.

*Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

#### *CAPSTONE-2*

In CAPSTONE-2 wurden bei 24,5 % (179/730) der Patienten in der Baloxavir- und 26,6 % (192/721) in der Oseltamivir-Gruppe UE dokumentiert. UE Grad 3 wurden nur wenige beobachtet (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe 1,4 % (10/730) vs. 1,7 % (12/721)). Zwei Patienten in der Oseltamivir-Gruppe hatten ein UE Grad 4. Im Verlauf von CAPSTONE-2 wurde ein Todesfall in der Oseltamivir-Gruppe dokumentiert (UE Grad 5). Dieser wurde vom Studienarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Insgesamt 25 Patienten hatten in

beiden Behandlungsgruppen ein UE Grad  $\geq 3$  (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe: 1,4 % (10/730) vs. 2,1 % (15/721)). Die Inzidenz der UE war unter Baloxavir geringer als unter Oseltamivir. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Tabelle 4-58).

SUE traten bei 0,7 % (5/730) in der Baloxavir- und 1,1 % (8/721) der Patienten in der Oseltamivir-Gruppe auf (Tabelle 4-58). Es gab keine SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren. Es wurden keine SUE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren, beobachtet.

Ein Behandlungsabbruch wegen UE trat bei 0,7 % (5/730) der Patienten in der Baloxavir- und 0,6 % (4/721) in der Oseltamivir-Gruppe auf. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-58). Die UE auf SOC/PT-Ebene, die in der Baloxavir-Gruppe zum Abbruch führten, waren Abdominalschmerzen, Abdominalschmerzen plus Erbrechen, Lungenentzündung in zwei Fällen, davon einmal mit Influenza-ähnlichem Verlauf sowie Urtikaria. In der Oseltamivir-Gruppe führten bei drei Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt (abdominales Unwohlsein, Schmerzen im Oberbauch, epigastrisches Unwohlsein, Übelkeit) zum Abbruch der Behandlung. Außerdem waren Behandlungsabbrüche bei jeweils einem Patienten verbunden mit einer Lungenentzündung, vermindertem Appetit oder Dysgeusie (Anhang 4-G). Diese wurden vom Studienarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (7).

Es gab keine UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten.

UE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, wurden folgenden SOC zugeordnet: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe: 8,5 % (62/730) vs. 10,3 % (74/721)), „Erkrankungen des Nervensystems“ (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe: 1,4 % (10/730) vs. 2,1 % (15/721)), „Erkrankungen der Atemwege“ (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe: 2,5 % (18/730) vs. 1,7 % (12/721)), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe: 7,8 % (57/730) vs. 9,4 % (68/721)) und „Untersuchungen“ (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe: 3,0 % (22/730) vs. 4,7 % (34/721)). PT waren: „Bronchitis“; „Sinusitis“; „Durchfall“; „Übelkeit“ und „Erbrechen“ (Baloxavir- vs. Oseltamivir-Gruppe: 2,9 % (21/730) vs. 4,2 % (30/721); 1,9 % (14/730) vs. 3,1 % (22/721); 2,7 % (20/730) vs. 3,2 % (23/721); 2,7 % (20/730) vs. 4,7 % (34/721) und 1,1 % (8/730) vs. 1,9 % (14/721)). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-61).

Die Nachbeobachtungszeit war ausreichend lang, um mögliche Komplikationen über das Ende der Therapie mit Baloxavir hinaus zu erfassen. UE wurden bis zu ihrer Rückbildung oder bis Stabilisierung oder Chronifizierung des Zustands oder bis 35 Tage nach Einnahme der Studienmedikation weiterverfolgt.

#### 4.3.1.3.1.3.2 Spezifische Verträglichkeit - RCT

##### Hauptanalyse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse: AESI) aus JapicCTI-153090 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| JapicCTI-153090 <sup>a</sup>                    | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |               | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|---|-----------------------------------|---------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|   | Baloxavir                         | Placebo       | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>b</sup> |
| Patienten mit hepatischen Erkrankungen          | 3/90<br>(3,3)                     | 6/94<br>(6,4) | 0,51<br>[0,12; 2,09]  | -0,030<br>[-0,092; 0,031] | 0,52<br>[0,13; 2,03] | 0,3475              |
| Grad 1-2  | 3/90<br>(3,3)                     | 6/94<br>(6,4) | 0,51<br>[0,12; 2,09]  | -0,030<br>[-0,092; 0,031] | 0,52<br>[0,13; 2,03] | 0,3475              |
| Grad 3-5  | 0/90<br>(0,0)                     | 0/94<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE                  |
| SUE   | 0/90<br>(0,0)                     | 0/94<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE                  |
| Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen | 1/90<br>(1,1)                     | 0/94<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE                  |
| Grad 1-2  | 1/90<br>(1,1)                     | 0/94<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE                  |
| Grad 3-5  | 0/90<br>(0,0)                     | 0/94<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE                  |
| SUE   | 0/90<br>(0,0)                     | 0/94<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE                  |

a: Analyse von Patienten mit einem Körpergewicht < 80 kg; b: Wald-Test  
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.  
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse: AESI) aus CAPSTONE-1 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| CAPSTONE-1                             | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|--|-----------------------------------|----------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|  | Baloxavir                         | Placebo        | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI]          | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
| Patienten mit hepatischen Erkrankungen | 9/610<br>(1,5)                    | 6/309<br>(1,9) | 0,76<br>[0,27; 2,14]  | -0,005<br>[-0,023; 0,013] | 0,76<br>[0,27; 2,12] | 0,5991              |
| Grad 1-2                               | 9/610<br>(1,5)                    | 6/309<br>(1,9) | 0,76<br>[0,27; 2,14]  | -0,005<br>[-0,023; 0,013] | 0,76<br>[0,27; 2,12] | 0,5991              |
| Grad 3-5                               | 0/610<br>(0,0)                    | 0/309<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE                  |



| CAPSTONE-1  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                | Statistische Analysen |                           |                      |                 |
|---|-----------------------------------|----------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|
|   | Endpunkt                          | Baloxavir      | Placebo               | OR<br>[95 %-KI]           | ARR<br>[95 %-KI]     | RR<br>[95 %-KI] |
| SUE   | 0/610<br>(0,0)                    | 0/309<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE              |
| Patienten mit<br>neuropsychiatrischen<br>Erkrankungen | 7/610<br>(1,1)                    | 6/309<br>(1,9) | 0,59<br>[0,20; 1,76]  | -0,008<br>[-0,025; 0,010] | 0,59<br>[0,20; 1,74] | 0,3406          |
| Grad 1-2  | 7/610<br>(1,1)                    | 6/309<br>(1,9) | 0,59<br>[0,20; 1,76]  | -0,008<br>[-0,025; 0,010] | 0,59<br>[0,20; 1,74] | 0,3406          |
| Grad 3-5  | 0/610<br>(0,0)                    | 0/309<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE              |
| SUE   | 0/610<br>(0,0)                    | 0/309<br>(0,0) | NE                    | NE                        | NE                   | NE              |

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die spezifische Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse: AESI) aus CAPSTONE-2 mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| CAPSTONE-2  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                           |                      |                 |
|---|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|
|   | Endpunkt                          | Baloxavir       | Oseltamivir           | OR<br>[95 %-KI]           | ARR<br>[95 %-KI]     | RR<br>[95 %-KI] |
| Patienten mit hepatischen<br>Erkrankungen             | 15/730<br>(2,1)                   | 18/721<br>(2,5) | 0,82<br>[0,41; 1,64]  | -0,004<br>[-0,020; 0,011] | 0,82<br>[0,42; 1,62] | 0,5732          |
| Grad 1-2  | 15/730<br>(2,1)                   | 18/721<br>(2,5) | 0,82<br>[0,41; 1,64]  | -0,004<br>[-0,020; 0,011] | 0,82<br>[0,42; 1,62] | 0,5732          |
| Grad 3-5  | 0/730<br>(0,0)                    | 0/721<br>(0,0)  | NE                    | NE                        | NE                   | NE              |
| SUE   | 0/730<br>(0,0)                    | 2/721<br>(0,3)  | NE                    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]   | 0,9999          |
| Patienten mit<br>neuropsychiatrischen<br>Erkrankungen | 11/730<br>(1,5)                   | 17/721<br>(2,4) | 0,63<br>[0,29; 1,36]  | -0,009<br>[-0,023; 0,006] | 0,64<br>[0,30; 1,35] | 0,2429          |
| Grad 1-2  | 11/730<br>(1,5)                   | 15/721<br>(2,1) | 0,72<br>[0,33; 1,58]  | -0,006<br>[-0,019; 0,008] | 0,72<br>[0,33; 1,57] | 0,4123          |
| Grad 3-5  | 0/730<br>(0,0)                    | 2/721<br>(0,3)  | NE                    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]   | 0,9999          |
| SUE   | 0/730<br>(0,0)                    | 2/721<br>(0,3)  | NE                    | NE                        | 0,00<br>[0,00; NE]   | 0,9999          |

| CAPSTONE-2  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |             | Statistische Analysen |                  |                 |                     |
|---|-----------------------------------|-------------|-----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
|   |                                   |             | OR<br>[95 %-KI]       | ARR<br>[95 %-KI] | RR<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>a</sup> |
| Endpunkt  | Baloxavir                         | Oseltamivir |                       |                  |                 |                     |
| a: Wald-Test<br>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.<br>Quelle: Anhang 4-G |                                   |             |                       |                  |                 |                     |

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

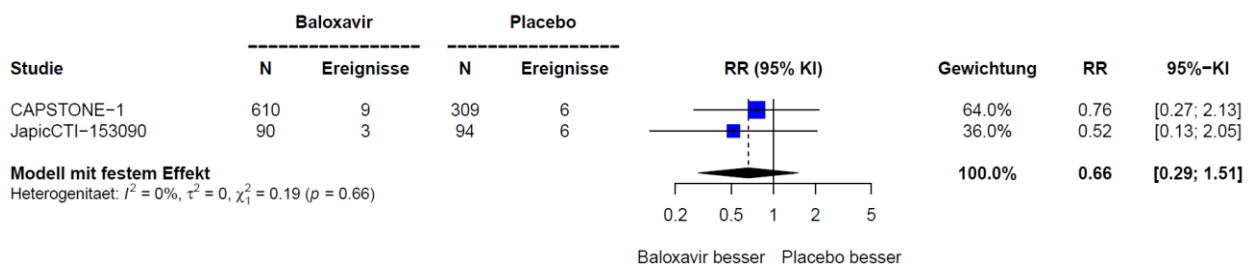


Abbildung 49: Meta-Analyse für „spezifische Verträglichkeit“ Patienten mit dem AESI „hepatische Erkrankungen“ aus RCT; Baloxavir versus Placebo

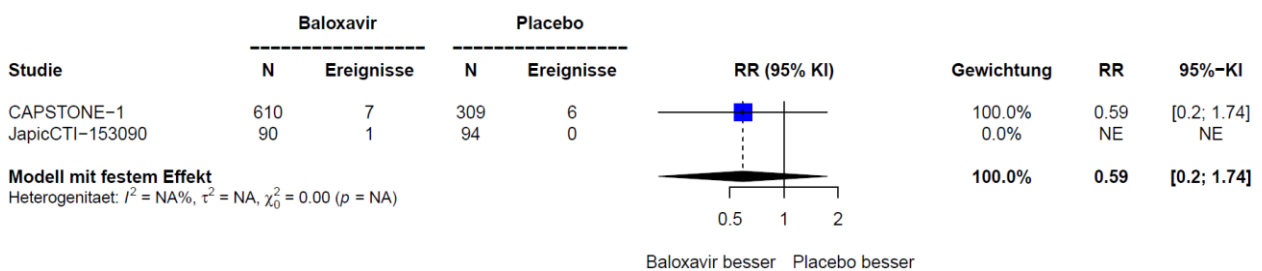


Abbildung 50<sup>18</sup>: Meta-Analyse für „spezifische Verträglichkeit“ Patienten mit dem AESI „neuropsychiatrische Erkrankungen“ aus RCT; Baloxavir versus Placebo

<sup>18</sup> Abkürzung NE: „nicht schätzbar“

## **Beschreibung der Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“**

### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

#### *JapicCTI-153090*

In JapicCTI-153090 wurden bei 3,3 % (3/90) in der Baloxavir- und 6,4 % (6/94) der Patienten in der Placebo-Gruppe das AESI „hepatische Erkrankungen“ dokumentiert. Alle aufgetretenen UE waren Grad 1-2. Es lagen in beiden Studienarmen keine AESI mit Grad 3-5 vor und kein als SUE dokumentiertes AESI. Bei 1,1 % (1/90) in der Baloxavir- und bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe wurde das AESI „neuropsychiatrische Erkrankung“ dokumentiert. Das einzige aufgetretene AESI in der Baloxavir-Gruppe wurde in die Kategorie Grad 1-2 eingruppiert. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-62).

#### *CAPSTONE-1*

In CAPSTONE-1 wurde bei 1,5 % (9/610) in der Baloxavir- und 1,9 % (6/309) der Patienten in der Placebo-Gruppe das AESI „hepatische Erkrankungen“ dokumentiert. Alle aufgetretenen UE waren Grad 1-2. Es lagen in beiden Studienarmen keine AESI mit Grad 3-5 vor und kein als SUE dokumentiertes AESI. Bei 1,1 % (7/610) in der Baloxavir- und 1,9 % (6/309) der Patienten in der Placebo-Gruppe wurde das AESI „neuropsychiatrische Erkrankungen“ dokumentiert. Alle aufgetretenen AESI waren Grad 1-2. Es lagen in beiden Studienarmen keine AESI mit Grad 3-5 vor und kein als SUE dokumentiertes AESI. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-63).

Die Meta-Analyse zeigte keine statistisch signifikante Heterogenität („hepatische Erkrankungen“:  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,66$  Abbildung 49) bzw. war wegen fehlender Ereignisse nicht darstellbar („neuropsychiatrische Erkrankungen“:  $I^2 = n.d.$ ;  $p = n.d.$ , Abbildung 50). Die Meta-Analyse zeigte für die „hepatischen Erkrankungen“ einen numerischen Vorteil für Baloxavir vs. Placebo (RR [95 %-KI]: 0,66 [0,29; 1,51]) (Abbildung 49).

### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

#### *CAPSTONE-2*

In der Hauptanalyse wurde in CAPSTONE-2 bei 2,1 % (15/730) in der Baloxavir- und 2,5 % (18/721) der Patienten in der Oseltamivir-Gruppe das AESI „hepatische Erkrankungen“ dokumentiert. Alle aufgetretenen UE waren Grad 1-2. Es lagen in beiden Studienarmen keine AESI mit Grad 3-5 vor. In der Oseltamivir-Gruppe traten bei zwei Patienten (0,3 %) als SUE dokumentierte AESI auf (Tabelle 4-64).

Bei 1,5 % (11/730) in der Baloxavir- und 2,4 % (17/721) der Patienten in der Oseltamivir-Gruppe wurde das AESI „neuropsychiatrische Erkrankung“ dokumentiert. Bis auf zwei betroffene Patienten mit AESI Grad 3-5 in der Oseltamivir-Gruppe (0,3 %, 2/721) waren alle aufgetretenen AESI Grad 1-2. In der Oseltamivir-Gruppe traten 0,3 % (2/721) als SUE dokumentierte AESI auf (Tabelle 4-64).

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-64).

### ***Zusammenfassung für die Verträglichkeit***

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus §2 Satz 3 AM-NutzenV hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen (12).

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen*

Beim Vergleich von Baloxavir mit Placebo wurden keine bedeutsamen Sicherheitssignale festgestellt. Baloxavir ist als allgemein sicher bei der Verabreichung an Patienten ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen anzusehen. Bei der Nebenwirkung Bronchitis zeigt Baloxavir einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber Placebo.

#### *Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln*

Beim Vergleich von Baloxavir mit Oseltamivir wurden keine bedeutsamen Sicherheitssignale festgestellt. Baloxavir ist als allgemein sicher bei der Verabreichung anzusehen.

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

### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>19</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Eine detaillierte Übersicht der Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl der Trennpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrizes der durchgeführten Subgruppenanalysen befinden sich in Tabelle 4-65 bis Tabelle 4-67.

Tabelle 4-65: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus JapicCTI-153090

| Subgruppe   | Mortalität | Wirksamkeit | Verträglichkeit |
|---|------------|-------------|-----------------|
| Geschlecht  | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore  | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1)  | n.d.       | n.i.        | n.d.            |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2)  | n.d.       | n.i.        | n.d.            |
| Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Impfstatus  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Abkürzung: n.d.: nicht durchgeführt; n.i.: nicht interpretierbar; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion |            |             |                 |

Tabelle 4-66: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus CAPSTONE-1

| Subgruppe  | Mortalität | Wirksamkeit | Verträglichkeit |
|--|------------|-------------|-----------------|
| Geschlecht   | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Alter (Auswertung 1)   | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Alter (Auswertung 2)   | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore   | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Geografische Region  | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Körpergewicht  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1)   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2)   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Impfstatus   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Abkürzung: n.d.: nicht durchgeführt; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion |            |             |                 |

Tabelle 4-67: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus CAPSTONE-2

| Subgruppe   | Mortalität | Wirksamkeit | Verträglichkeit |
|---|------------|-------------|-----------------|
| Geschlecht  | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Alter   | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore  | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Geografische Region   | n.d.       | ✓           | ✓               |
| Körpergewicht   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1)  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2)  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Impfstatus  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| ≥ 65 Jahre und andere Hochrisiko-Faktoren   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - Asthma oder chronische Lungenerkrankung   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - Endokrine Erkrankung  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - Geschwächtes Immunsystem  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - Neurologische Erkrankungen und Störungen der neurologischen Entwicklung                       | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - Herzerkrankung  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - Erwachsene ≥ 65 Jahre   | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - Bluterkrankung  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - metabolische Störung  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Hochrisiko-Faktor - krankhafte Adipositas (BMI ≥ 40)  | n.d.       | ✓           | n.d.            |
| Abkürzung: BMI: Body-Mass-Index n.d.: nicht durchgeführt; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion |            |             |                 |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-68 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-68: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für JapicCTI-153090

|  | Anzahl durchgeführter Tests |                     |                |                 | Anzahl Interaktionen |                     |                |                 | Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ * | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ** |
|--|-----------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|--|--|
|  | Mortalität (MT)             | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M | Mortalität (MT)      | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M |  |  |
| Geschlecht                                 | 0                           | 1                   | 13             | 14              | 0                    | 0                   | 5              | 5               | 0,7  | ja   |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore           | 0                           | 1                   | 14             | 15              | 0                    | 1                   | 0              | 1               | 0,8  | **   |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1) | 0                           | 0                   | 0              | 0               | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 0,0  | nein   |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2) | 0                           | 0                   | 0              | 0               | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 0,0  | nein   |
| Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn | 0                           | 0                   | 14             | 14              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 0,7  | nein   |
| Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe       | 0                           | 0                   | 12             | 12              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 0,6  | nein   |
| Impfstatus                                 | 0                           | 0                   | 13             | 13              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 0,7  | **   |

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

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

Abkürzungen: RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion



Tabelle 4-69: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für CAPSTONE-1

|  | Anzahl durchgeführter Tests |                     |                |                 | Anzahl Interaktionen |                     |                |                 | Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha = 0,05^*$ | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ** |
|--|-----------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|---|--|
|  | Mortalität (MT)             | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M | Mortalität (MT)      | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M |   |  |
| Geschlecht                                 | 0                           | 1                   | 24             | 25              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,3   | nein   |
| Alter (Auswertung 1)                       | 0                           | 1                   | 20             | 21              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,1   | nein   |
| Alter (Auswertung 2)                       | 0                           | 1                   | 21             | 22              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,1   | nein   |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore           | 0                           | 1                   | 23             | 24              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,2   | nein   |
| Geografische Region                        | 0                           | 1                   | 22             | 23              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,2   | nein   |
| Körpergewicht                              | 0                           | 0                   | 21             | 21              | 0                    | 0                   | 2              | 2               | 1,1   | ja   |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1) | 0                           | 0                   | 8              | 8               | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 0,4   | nein   |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2) | 0                           | 0                   | 16             | 16              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 0,8   | **   |
| Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn | 0                           | 0                   | 24             | 24              | 0                    | 0                   | 5              | 5               | 1,2   | ja   |
| Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe       | 0                           | 0                   | 21             | 21              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,1   | nein   |
| Impfstatus                                 | 0                           | 0                   | 21             | 21              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,1   | nein   |

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

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

Abkürzung: RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

Tabelle 4-70: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für CAPSTONE-2

|   | Anzahl durchgeführter Tests |                     |                |                 | Anzahl Interaktionen |                     |                |                 | Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha = 0,05^*$ | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ** |
|---|-----------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|---|--|
|   | Mortalität (MT)             | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M | Mortalität (MT)      | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M |   |  |
| Geschlecht  | 0                           | 3                   | 24             | 27              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,4   | nein   |
| Alter   | 0                           | 0                   | 16             | 16              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 0,8   | **   |
| Ausgangswert Symptom-Gesamtscore                            | 0                           | 3                   | 24             | 27              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,4   | nein   |
| Geografische Region   | 0                           | 2                   | 23             | 25              | 0                    | 0                   | 3              | 3               | 1,3   | ja   |
| Körpergewicht   | 0                           | 0                   | 24             | 24              | 0                    | 0                   | 3              | 3               | 1,2   | ja   |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1)                  | 0                           | 0                   | 16             | 16              | 0                    | 0                   | 2              | 2               | 0,8   | ja   |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2)                  | 0                           | 0                   | 17             | 17              | 0                    | 0                   | 2              | 2               | 0,9   | ja   |
| Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn                  | 0                           | 0                   | 24             | 24              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,2   | nein   |
| Bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom            | 0                           | 0                   | 22             | 22              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,1   | nein   |
| Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe                        | 0                           | 0                   | 23             | 23              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,2   | nein   |
| Impfstatus  | 0                           | 0                   | 23             | 23              | 0                    | 0                   | 2              | 2               | 1,2   | **   |
| $\geq 65$ Jahre und andere Hochrisiko-Faktoren              | 0                           | 0                   | 22             | 22              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,1   | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Asthma oder chronische Lungenerkrankung | 0                           | 0                   | 23             | 23              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,2   | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Endokrine Erkrankung                    | 0                           | 0                   | 24             | 24              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,2   | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Geschwächtes Immunsystem                | 0                           | 0                   | 19             | 19              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 0,9   | **   |

|   | Anzahl durchgeführter Tests |                     |                |                 | Anzahl Interaktionen |                     |                |                 | Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05^*$ | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ** |
|---|-----------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|--|--|
|   | Mortalität (MT)             | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M | Mortalität (MT)      | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M |  |  |
| Hochrisiko-Faktor - Neurologische Erkrankungen und Störungen der neurologischen Entwicklung | 0                           | 0                   | 21             | 21              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,1  | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Herzerkrankung  | 0                           | 0                   | 23             | 23              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,2  | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Erwachsene $\geq 65$ Jahre  | 0                           | 0                   | 23             | 23              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 1,2  | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Bluterkrankung  | 0                           | 0                   | 15             | 15              | 0                    | 0                   | 0              | 0               | 0,8  | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Metabolische Erkrankung   | 0                           | 0                   | 22             | 22              | 0                    | 0                   | 1              | 1               | 1,1  | nein   |
| Hochrisiko-Faktor - Krankhafte Adipositas (BMI $\geq 40$ )                                  | 0                           | 0                   | 21             | 21              | 0                    | 0                   | 2              | 2               | 1,1  | **   |

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

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

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine*

*Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für JapicCTI-153090

| Endpunkt   | Geschlecht | Ausgangswert<br>Symptom-<br>Gesamtscore | Influenzavirus<br>Typ<br>(RT-PCR)<br>(Auswertung 1) | Influenzavirus<br>Typ<br>(RT-PCR)<br>(Auswertung 2) | Zeit bis zur<br>Behandlung<br>ab Influenza-<br>beginn | Mahlzeit vor<br>oder nach<br>der<br>Dosisgabe | Impfstatus |
|--|------------|---|---|---|---|---|------------|
| <b>Mortalität</b>  |            |   |   |   |   |   |            |
| Todesfälle   | n.i.       | n.i.                                    | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.       |
| <b>Morbidität</b>  |            |   |   |   |   |   |            |
| Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome  | 0,0499     | 0,9663                                  | n.i.  | n.i.  | 0,5119  | 0,5392  | 0,7418     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome –<br>Symptom Husten                        | 0,3363     | 0,7449                                  | n.i.  | n.i.  | 0,9693  | 0,9846  | 0,6653     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome –<br>Symptom Halsschmerzen                 | 0,0908     | 0,8693                                  | n.i.  | n.i.  | 0,4669  | 0,6178  | 0,0055     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome –<br>Symptom Kopfschmerzen                 | 0,0075     | 0,8120                                  | n.i.  | n.i.  | 0,3937  | 0,4314  | 0,8782     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome –<br>Symptom nasale Kongestion             | 0,0048     | 0,0756                                  | n.i.  | n.i.  | 0,9497  | 0,0708  | 0,5275     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome –<br>Symptom Fieber oder Schüttelfrost     | 0,1289     | 0,9469                                  | n.i.  | n.i.  | 0,3180  | 0,5191  | 0,1947     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome –<br>Symptom Muskel- oder Gliederschmerzen | 0,8649     | 0,5799                                  | n.i.  | n.i.  | 0,3999  | 0,6616  | 0,1152     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome –<br>Symptom Müdigkeit                     | 0,9283     | 0,8798                                  | n.i.  | n.i.  | 0,7273  | 0,3863  | 0,3285     |
| Zeit bis zum Abklingen des Fiebers   | 0,8780     | 0,7904                                  | n.i.  | n.i.  | 0,4744  | 0,5915  | 0,2469     |
| Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen – jegliche<br>Komplikationen                     | n.i.       | n.i.                                    | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.       |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 24 h  | 0,0342     | 0,5259                                  | n.i.  | n.i.  | 0,4176  | 0,0652  | 1,0000     |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 120 h   | n.i.       | 0,9325                                  | n.i.  | n.i.  | 0,7110  | n.i.  | 0,9223     |

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

| Endpunkt  | Geschlecht | Ausgangswert<br>Symptom-<br>Gesamtscore | Influenzavirus<br>Typ<br>(RT-PCR)<br>(Auswertung 1) | Influenzavirus<br>Typ<br>(RT-PCR)<br>(Auswertung 2) | Zeit bis zur<br>Behandlung<br>ab Influenza-<br>beginn | Mahlzeit vor<br>oder nach<br>der<br>Dosisgabe | Impfstatus |
|---|------------|---|---|---|---|---|------------|
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 336 h  | n.i.       | n.i.                                    | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.       |
| Anteil Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter nach 24 h  | 0,0008     | 0,3301                                  | n.i.  | n.i.  | 0,4472  | 0,7915  | 0,1110     |
| Anteil Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter nach 48 h  | 0,1564     | 0,6889                                  | n.i.  | n.i.  | 0,9034  | 0,8809  | 0,3160     |
| Anteil Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter nach 120 h   | 0,2448     | 0,3114                                  | n.i.  | n.i.  | 0,3025  | n.i.  | n.i.       |
| Anteil Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter nach 192 h   | n.i.       | n.i.                                    | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.       |
| <b>Verträglichkeit</b>  |            |   |   |   |   |   |            |
| Jegliche UE   | 0,7538     | 0,0059                                  | -   | -   | -   | -   | -          |
| UE Grad 3   | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| UE Grad $\geq$ 3  | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| UE Grad 4   | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| UE Grad 5   | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| Jegliche SUE  | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| Abbrüche wegen UE   | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| AESI Hepatische Erkrankungen (jegliche UE)  | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| AESI Neuropsychiatrische Störungen (jegliche UE)  | n.i.       | n.i.                                    | -   | -   | -   | -   | -          |
| Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; h: Stunde; MID: Minimal important difference; n.i.: nicht interpretierbar; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala |            |   |   |   |   |   |            |

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CAPSTONE-1

| Endpunkt  | Ge-<br>schlecht | Alter (Aus-<br>wertung 1) | Alter (Aus-<br>wertung 2) | Ausgangswert<br>Symptom-<br>Gesamtscore | Geogra-<br>fische<br>Region | Körper-<br>gewicht | Influenzavirus<br>Typ<br>(RT-PCR)<br>(Auswertung<br>1) | Influenzavirus<br>Typ<br>(RT-PCR)<br>(Auswertung<br>2) | Zeit bis zur<br>Behandlung<br>ab<br>Influenza-<br>beginn | Mahlzeit<br>vor oder<br>nach der<br>Dosisgabe | Impfstatus |
|---|-----------------|---------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|--------------------|--|--|--|---|------------|
| <b>Mortalität</b>   |                 |                           |                           |   |                             |                    |  |  |  |   |            |
| Todesfälle  | n.i.            | n.i.                      | n.i.                      | n.i.                                    | n.i.                        | n.i.               | n.i.   | n.i.   | n.i.   | n.i.  | n.i.       |
| <b>Morbidität</b>   |                 |                           |                           |   |                             |                    |  |  |  |   |            |
| Zeit bis zur<br>Besserung der<br>Influenza-Symptome   | 0,9041          | 0,9913                    | 0,2603                    | 0,2049                                  | 0,7172                      | 0,1084             | 0,5405   | 0,6114   | 0,0039   | 0,6325  | 0,6422     |
| Zeit bis zur Besse-<br>rung der individuel-<br>len Symptome –<br>Symptom Husten               | 0,3958          | 0,5964                    | 0,3649                    | 0,8448                                  | 0,5334                      | 0,3287             | n.i.   | 0,2342   | 0,0085   | 0,7267  | 0,4517     |
| Zeit bis zur Besse-<br>rung der individuel-<br>len Symptome –<br>Symptom<br>Halsschmerzen     | 0,3073          | 0,5672                    | 0,8656                    | 0,8348                                  | 0,4632                      | 0,7300             | n.i.   | 0,9370   | 0,4288   | 0,6081  | 0,2054     |
| Zeit bis zur Besse-<br>rung der individuel-<br>len Symptome –<br>Symptom<br>Kopfschmerzen     | 0,9761          | 0,9639                    | 0,9312                    | 0,0595                                  | 0,7390                      | 0,7718             | 0,3389   | 0,3842   | 0,0004   | 0,2657  | 0,8074     |
| Zeit bis zur Besse-<br>rung der individuel-<br>len Symptome –<br>Symptom nasale<br>Kongestion | 0,7934          | 0,2659                    | 0,1454                    | 0,0777                                  | 0,9293                      | 0,3284             | n.i.   | 0,1383   | 0,0413   | 0,4443  | 0,6019     |

| Endpunkt  | Geschlecht | Alter (Auswertung 1) | Alter (Auswertung 2) | Ausgangswert Symptom-Gesamtscore | Geografische Region | Körpergewicht | Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1) | Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2) | Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn | Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe | Impfstatus |
|---|------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------|--|--|--|--------------------------------------|------------|
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome – Symptom Fieber oder Schüttelfrost     | 0,8208     | 0,6969               | 0,4736               | 0,1230                           | 0,7455              | 0,4848        | 0,1121                                     | 0,1396                                     | 0,1881                                     | 0,9970                               | 0,0986     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome – Symptom Muskel- oder Gliederschmerzen | 0,4045     | 0,5244               | 0,7138               | 0,1486                           | 0,7494              | 0,8119        | 0,2724                                     | 0,8428                                     | 0,1017                                     | 0,4632                               | 0,1559     |
| Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome – Symptom Müdigkeit                     | 0,8740     | 0,0936               | 0,0454               | 0,4838                           | 0,5136              | 0,7045        | n.i.                                       | 0,5054                                     | 0,1643                                     | 0,6597                               | 0,3627     |
| Zeit bis zum Abklingen des Fiebers  | 0,5433     | 0,3544               | 0,4832               | 0,9864                           | 0,0521              | 0,8402        | 0,4067                                     | 0,2295                                     | 0,5082                                     | 0,6790                               | 0,2842     |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 24 h  | 0,3210     | 0,1891               | 0,1046               | 0,2786                           | 0,6717              | 0,3296        | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,9594                                     | 0,7638                               | 0,9600     |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 48 h  | 0,7771     | 0,6017               | 0,7736               | 0,7462                           | 0,6069              | 0,3268        | n.i.                                       | 0,6890                                     | 0,4894                                     | 0,5610                               | 0,4688     |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 120 h                                       | 0,4242     | 0,7077               | 0,9244               | 0,2188                           | 0,3671              | 0,0940        | 0,8794                                     | 0,7144                                     | 0,3679                                     | 0,3202                               | 0,8506     |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 216 h                                       | 0,7405     | n.i.                 | 0,7465               | 0,5821                           | 0,2592              | 0,2092        | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,2462                                     | 0,2958                               | n.i.       |



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

| Endpunkt  | Geschlecht | Alter (Auswertung 1) | Alter (Auswertung 2) | Ausgangswert Symptom-Gesamtscore | Geografische Region | Körpergewicht | Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1) | Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2) | Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn | Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe | Impfstatus |
|---|------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------|--|--|--|--------------------------------------|------------|
| Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen – jegliche Komplikationen | 0,8058     | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | n.i.          | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,9924                                     | n.i.                                 | n.i.       |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 24 h                           | 0,3694     | 0,8429               | 0,8830               | 0,4145                           | 0,6851              | 0,9567        | n.i.                                       | 0,1839                                     | 0,2056                                     | 0,8390                               | 0,0055     |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 48 h                           | 0,3526     | 0,0478               | 0,1477               | 0,3864                           | 0,6047              | 0,8721        | 0,3655                                     | 0,6732                                     | 0,9473                                     | 0,5826                               | 0,7944     |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 120 h                          | 0,2204     | 0,5810               | 0,3299               | 0,0637                           | 0,1456              | 0,7603        | n.i.                                       | 0,9986                                     | 0,5308                                     | 0,4173                               | 0,7246     |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 336 h                          | 0,7701     | 0,2701               | 0,1872               | 0,3896                           | 0,8933              | 0,4017        | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,7094                                     | 0,7307                               | 0,1560     |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (Verbesserung) nach 528 h                          | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | 0,8004                           | 1,0000              | n.i.          | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,8291                                     | n.i.                                 | n.i.       |
| Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter  | 0,2661     | 0,7314               | 0,9845               | 0,9164                           | 0,8106              | 0,0283        | n.i.                                       | 0,0250                                     | 0,3852                                     | 0,6074                               | 0,9819     |
| Zeit bis zum Ende des Virusnachwieses mittels RT-PCR                  | 0,8265     | 0,7999               | 0,3010               | 0,6393                           | 0,4666              | 0,4027        | 0,3802                                     | 0,2329                                     | 0,0369                                     | 0,7717                               | 0,3416     |
| Anteil Patienten mit positivem Influenza-Virustiter nach 24 h         | 0,7912     | n.i.                 | n.i.                 | 0,7340                           | 0,5347              | 0,0628        | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,6415                                     | n.i.                                 | 0,9008     |

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

| Endpunkt  | Geschlecht | Alter (Auswertung 1) | Alter (Auswertung 2) | Ausgangswert Symptom-Gesamtscore | Geografische Region | Körpergewicht | Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 1) | Influenzavirus Typ (RT-PCR) (Auswertung 2) | Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn | Mahlzeit vor oder nach der Dosisgabe | Impfstatus |
|---|------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------|--|--|--|--------------------------------------|------------|
| Anteil Patienten mit positivem Influenzavirustiter nach 48 h  | 0,5838     | 0,5244               | 0,6830               | 0,6366                           | 0,7212              | 0,0060        | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,7261                                     | 0,3920                               | 0,8939     |
| Anteil Patienten mit positivem Influenzavirustiter nach 72 h  | 0,1830     | 0,8636               | 0,5681               | 0,6197                           | 0,1592              | n.i.          | n.i.                                       | n.i.                                       | 0,4742                                     | 0,3357                               | 0,5039     |
| Anteil Patienten mit positivem Influenzavirustiter nach 120 h | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | n.i.          | n.i.                                       | n.i.                                       | n.i.                                       | n.i.                                 | n.i.       |
| Anteil Patienten mit positivem Influenzavirustiter nach 192 h | 0,6318     | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | n.i.          | n.i.                                       | n.i.                                       | n.i.                                       | n.i.                                 | n.i.       |
| <b>Verträglichkeit</b>  |            |                      |                      |                                  |                     |               |  |  |  |                                      |            |
| Jegliche UE   | 0,1357     | 0,1004               | 0,2600               | 0,5010                           | 0,1555              | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| UE Grad 3   | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| UE Grad $\geq$ 3  | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| UE Grad 4   | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| UE Grad 5   | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| Jegliche SUE  | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| Abbrüche wegen UE   | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| AESI Hepatische Erkrankungen                                  | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |
| AESI Neuropsychiatrische Störungen                            | n.i.       | n.i.                 | n.i.                 | n.i.                             | n.i.                | -             | -  | -  | -  | -                                    | -          |

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; h: Stunde; MID: Minimal important difference; n.i.: nicht interpretierbar; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CAPSTONE-2 (Subgruppe 1-11)

| Endpunkt   | Ge-<br>schlecht | Alter  | Ausgangs-<br>wert<br>Symptom-<br>Gesamtscore | Geo-<br>grafische<br>Region | Körper-<br>gewicht | Influenzavirus<br>Typ (RT-<br>PCR) (Aus-<br>wertung 1) | Influenzavirus<br>Typ (RT-PCR)<br>(Aus-<br>wertung<br>2) | Zeit bis zur<br>Behandlung<br>ab Influenza-<br>beginn | Bereits vor-<br>handenes und<br>verschlechter-<br>tes Symptom | Mahlzeit<br>vor oder<br>nach der<br>Dosisgabe | Impf-<br>status |
|--|-----------------|--------|--|-----------------------------|--------------------|--|--|---|---|---|-----------------|
| <b>Mortalität</b>  |                 |        |  |                             |                    |  |  |   |   |   |                 |
| Todesfälle   | n.i.            | n.i.   | n.i.   | n.i.                        | n.i.               | n.i.   | n.i.   | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.            |
| <b>Morbidität</b>  |                 |        |  |                             |                    |  |  |   |   |   |                 |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome                                     | 0,6813          | 0,0409 | 0,2008                                       | 0,5658                      | 0,3784             | 0,0393   | 0,0871   | 0,7998  | 0,6152  | 0,1918  | 0,4834          |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Husten                    | 0,1559          | 0,1672 | 0,0957                                       | 0,3014                      | 0,5846             | 0,7531   | 0,8875   | 0,2307  | 0,8670  | 0,1231  | 0,1086          |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Halsschmerzen             | 0,7772          | 0,5061 | 0,3867                                       | 0,3331                      | 0,4551             | 0,5274   | 0,6434   | 0,5965  | 0,3464  | 0,3056  | 0,0870          |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Kopfschmerzen             | 0,5368          | 0,2920 | 0,7503                                       | 0,9882                      | 0,0493             | 0,8071   | 0,6163   | 0,8107  | 0,6835  | 0,6734  | 0,2537          |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom nasale Kongestion         | 0,6917          | 0,0899 | 0,0974                                       | 0,2907                      | 0,9021             | 0,8691   | 0,9901   | 0,7657  | n.i.  | 0,7724  | 0,0884          |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Fieber oder Schüttelfrost | 0,3734          | 0,4591 | 0,3519                                       | 0,1947                      | 0,8339             | 0,3252   | 0,2135   | 0,5517  | 0,7666  | 0,5798  | 0,4515          |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen  | 0,6908          | 0,5903 | 0,2051                                       | 0,9082                      | 0,2586             | 0,8849   | 0,8893   | 0,4086  | 0,0188  | 0,9041  | 0,0551          |

| Endpunkt  | Ge-<br>schlecht | Alter  | Ausgangs-<br>wert<br>Symptom-<br>Gesamtscore | Geo-<br>grafische<br>Region | Körper-<br>gewicht | Influenzavirus<br>Typ (RT-<br>PCR) (Aus-<br>wertung 1) | Influenzavirus<br>Typ (RT-PCR)<br>(Aus-<br>wertung 2) | Zeit bis zur<br>Behandlung<br>ab Influenza-<br>beginn | Bereits vor-<br>handenes und<br>verschlechter-<br>tes Symptom | Mahlzeit<br>vor oder<br>nach der<br>Dosisgabe | Impf-<br>status |
|---|-----------------|--------|--|-----------------------------|--------------------|--|---|---|---|---|-----------------|
| Symptome – Symptom<br>Muskel- oder<br>Gliederschmerzen                            |                 |        |  |                             |                    |  |   |   |   |   |                 |
| Zeit bis zur Verbesserung<br>der individuellen<br>Symptome – Symptom<br>Müdigkeit | 0,7629          | 0,7874 | 0,1016                                       | 0,9376                      | 0,3767             | 0,1177   | 0,1822  | 0,4061  | 0,4472  | 0,1085  | 0,0374          |
| Zeit bis zum Abklingen<br>des Fiebers   | 0,9015          | 0,4690 | 0,0087                                       | 0,0207                      | 0,3642             | 0,6035   | 0,7347  | 0,2501  | 0,5848  | 0,6285  | 0,1021          |
| Anteil Patienten mit<br>Symptomverbesserung<br>nach 24 h                          | 0,5108          | n.i.   | 0,1366                                       | 0,0154                      | 0,0172             | n.i.   | n.i.  | 0,8038  | 0,9900  | 0,2837  | 0,9426          |
| Anteil Patienten mit<br>Symptomverbesserung<br>nach 48 h                          | 0,1267          | n.i.   | 0,6928                                       | 0,1790                      | 0,8671             | 0,3113   | 0,3022  | 0,5420  | 0,7102  | 0,7983  | 0,1500          |
| Anteil Patienten mit<br>Symptomverbesserung<br>nach 120 h                         | 0,7446          | 0,4828 | 0,3751                                       | 0,2041                      | 0,3182             | 0,0862   | 0,0577  | 0,6936  | 0,4589  | 0,3754  | 0,8138          |
| Anteil Patienten mit<br>Symptomverbesserung<br>nach 216 h                         | 0,4267          | n.i.   | 0,7905                                       | 0,2248                      | 0,4596             | 0,6089   | 0,3936  | 0,5984  | 0,7665  | 0,5200  | 0,3328          |
| Inzidenz Influenza-<br>bedingter Komplika-<br>tionen – jegliche<br>Komplikationen | 0,4436          | n.i.   | 0,2314                                       | n.i.                        | 0,8828             | n.i.   | n.i.  | 0,2080  | n.i.  | n.i.  | n.i.            |
| EQ-5D-VAS / MID 10<br>(Verbesserung) nach 24h                                     | 0,7069          | 0,7223 | 0,2847                                       | 0,8936                      | 0,7081             | n.i.   | n.i.  | 0,6075  | 0,6259  | 0,0592  | 0,0029          |
| EQ-5D-VAS / MID 10<br>(Verbesserung) nach 48h                                     | 0,3153          | 0,5627 | 0,8733                                       | 0,7479                      | 0,5233             | 0,4835   | 0,3057  | 0,2510  | 0,3627  | 0,7252  | 0,0714          |

| Endpunkt  | Geschlecht | Alter  | Ausgangswert<br>Symptom-<br>Gesamtscore | Geografische<br>Region | Körpergewicht | Influenzavirus<br>Typ (RT-<br>PCR) (Aus-<br>wertung 1) | Influenzavirus<br>Typ (RT-PCR)<br>(Auswertung<br>2) | Zeit bis zur<br>Behandlung<br>ab Influenza-<br>beginn | Bereits vor-<br>handenes und<br>verschlechter-<br>tes Symptom | Mahlzeit<br>vor oder<br>nach der<br>Dosisgabe | Impf-<br>status |
|---|------------|--------|---|------------------------|---------------|--|---|---|---|---|-----------------|
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 120 h   | 0,6516     | n.i.   | 0,6154                                  | 0,7574                 | 0,7256        | 0,3408   | 0,4596  | 0,2020  | 0,8410  | 0,5159  | 0,7383          |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 336 h   | 0,2666     | 0,8943 | 0,4311                                  | 0,8775                 | 0,2818        | n.i.   | 0,1443  | 0,6491  | 0,9212  | 0,7053  | 0,5800          |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 528 h   | 0,3728     | n.i.   | 0,1272                                  | 0,2543                 | 0,5794        | n.i.   | n.i.  | 0,4229  | 0,8646  | 0,6325  | 0,4310          |
| Zeit bis zum Ende der<br>Virusausscheidung<br>nachgewiesen über<br>Virustiter | 0,3942     | 0,5592 | 0,9339                                  | 0,0940                 | 0,3431        | 0,0591   | 0,0306  | 0,9796  | 0,3506  | 0,3021  | 0,5708          |
| Zeit bis zum Ende des<br>Virusnachweises mittels<br>RT-PCR                    | 0,7207     | 0,9561 | 0,0977                                  | 0,6234                 | 0,1644        | 0,0080   | 0,0087  | 0,9608  | 0,6211  | 0,7010  | 0,3586          |
| Anteil Patienten mit<br>positivem Influenza-<br>Virustiter nach 24 h          | 0,0080     | 0,0561 | 0,3438                                  | 0,0412                 | 0,0346        | n.i.   | n.i.  | 0,9884  | 0,3900  | 0,9428  | 0,2209          |
| Anteil Patienten mit<br>positivem Influenza-<br>Virustiter nach 48 h          | 0,4872     | n.i.   | 0,7928                                  | 0,4061                 | 0,3289        | n.i.   | n.i.  | 0,6926  | 0,4080  | 0,4441  | 0,0781          |
| Anteil Patienten mit<br>positivem Influenza-<br>Virustiter nach 72 h          | 0,3375     | n.i.   | 0,6544                                  | 0,7819                 | 0,5479        | n.i.   | n.i.  | 0,8196  | 0,8547  | 0,9536  | 0,4894          |
| Anteil Patienten mit<br>positivem Influenza-<br>Virustiter nach 120 h         | n.i.       | n.i.   | n.i.                                    | n.i.                   | n.i.          | n.i.   | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.            |
| Anteil Patienten mit<br>positivem Influenza-<br>Virustiter nach 192 h         | n.i.       | n.i.   | n.i.                                    | n.i.                   | n.i.          | n.i.   | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.  | n.i.            |

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

| Endpunkt  | Ge-<br>schlecht | Alter | Ausgangs-<br>wert<br>Symptom-<br>Gesamtscore | Geo-<br>grafische<br>Region | Körper-<br>gewicht | Influenzavirus<br>Typ (RT-<br>PCR) (Aus-<br>wertung 1) | Influenzavirus<br>Typ (RT-PCR)<br>(Aus-<br>wertung<br>2) | Zeit bis zur<br>Behandlung<br>ab Influenza-<br>beginn | Bereits vor-<br>handenes und<br>verschlechter-<br>tes Symptom | Mahlzeit<br>vor oder<br>nach der<br>Dosisgabe | Impf-<br>status |
|---|-----------------|-------|--|-----------------------------|--------------------|--|--|---|---|---|-----------------|
| Verträglichkeit   |                 |       |  |                             |                    |  |  |   |   |   |                 |
| Jegliche UE   | 0,7931          | n.i.  | 0,5230                                       | 0,2271                      | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| UE Grad 3   | n.i.            | n.i.  | n.i.   | n.i.                        | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| UE Grad $\geq$ 3  | n.i.            | n.i.  | n.i.   | n.i.                        | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| UE Grad 4   | n.i.            | n.i.  | n.i.   | n.i.                        | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| UE Grad 5   | n.i.            | n.i.  | n.i.   | n.i.                        | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| Jegliche SUE  | n.i.            | n.i.  | n.i.   | n.i.                        | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| Abbrüche wegen UE   | n.i.            | n.i.  | n.i.   | n.i.                        | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| AESI Hepatische<br>Erkrankungen   | 0,3779          | n.i.  | 0,8261                                       | 0,6711                      | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| AESI<br>Neuropsychiatrische<br>Störungen  | 0,4885          | n.i.  | 0,4615                                       | n.i.                        | -                  | -  | -  | -   | -   | -   | -               |
| Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; h: Stunde; MID: Minimal important difference; n.i.: nicht interpretierbar; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala |                 |       |  |                             |                    |  |  |   |   |   |                 |

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CAPSTONE-2 (Subgruppe 12-21)

| Endpunkt   | Hochrisiko-Faktoren   |   |                      |                          |  |                |                       |                |                         |                                  |
|--|-----------------------|---|----------------------|--------------------------|--|----------------|-----------------------|----------------|-------------------------|----------------------------------|
|  | ≥ 65 Jahre und andere | Asthma oder chronische Lungenerkrankung | Endokrine Erkrankung | Geschwächtes Immunsystem | Neurologische Erkrankungen u. Störungen der neurologischen Entwicklung | Herzerkrankung | Erwachsene ≥ 65 Jahre | Bluterkrankung | Metabolische Erkrankung | Krankhafte Adipositas (BMI ≥ 40) |
| <b>Mortalität</b>  |                       |   |                      |                          |  |                |                       |                |                         |                                  |
| Todesfälle   | n.i.                  | n.i.                                    | n.i.                 | n.i.                     | n.i.   | n.i.           | n.i.                  | n.i.           | n.i.                    | n.i.                             |
| <b>Morbidität</b>  |                       |   |                      |                          |  |                |                       |                |                         |                                  |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome                                     | 0,2506                | 0,2196                                  | 0,3198               | 0,3937                   | 0,5880   | 0,4171         | 0,1751                | 0,4822         | 0,8138                  | 0,5040                           |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Husten                    | 0,3352                | 0,1665                                  | 0,5952               | 0,0597                   | 0,8345   | 0,7869         | 0,2049                | 0,2331         | 0,7860                  | 0,8159                           |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Halsschmerzen             | 0,6648                | 0,9526                                  | 0,7830               | 0,8966                   | 0,5600   | 0,1553         | 0,5856                | 0,4297         | 0,5398                  | 0,7789                           |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Kopfschmerzen             | 0,4355                | 0,3513                                  | 0,8636               | 0,5858                   | 0,4774   | 0,8766         | 0,5041                | 0,9559         | 0,3835                  | 0,4567                           |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom nasale Kongestion         | 0,0936                | 0,9406                                  | 0,6313               | 0,0485                   | 0,6793   | 0,1664         | 0,1501                | 0,9116         | 0,5851                  | 0,8496                           |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Fieber oder Schüttelfrost | 0,6982                | 0,2580                                  | 0,1476               | 0,9206                   | 0,6709   | 0,6617         | 0,4089                | 0,9347         | 0,7215                  | 0,3129                           |

| Endpunkt   | Hochrisiko-Faktoren   |  |                      |                          |  |                |                       |                |                         |                                  |
|--|-----------------------|--|----------------------|--------------------------|--|----------------|-----------------------|----------------|-------------------------|----------------------------------|
|  | ≥ 65 Jahre und andere | Asthma oder chronische Lungen-erkrankung | Endokrine Erkrankung | Geschwächtes Immunsystem | Neurologische Erkrankungen u. Störungen der neurologischen Entwicklung | Herzerkrankung | Erwachsene ≥ 65 Jahre | Bluterkrankung | Metabolische Erkrankung | Krankhafte Adipositas (BMI ≥ 40) |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Muskel- oder Gliederschmerzen | 0,8754                | 0,5106                                   | 0,6497               | 0,5600                   | 0,3851   | 0,7907         | 0,6106                | 0,5970         | 0,5562                  | 0,5614                           |
| Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome – Symptom Müdigkeit                     | 0,9641                | 0,7641                                   | 0,8121               | 0,2418                   | 0,9529   | 0,0766         | 0,9195                | 0,8071         | 0,2625                  | 0,6801                           |
| Zeit bis zum Abklingen des Fiebers   | 0,9730                | 0,9418                                   | 0,5688               | 0,7087                   | 0,1801   | 0,4224         | 0,9291                | 0,3253         | 0,8387                  | 0,5110                           |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 24 h   | 0,2301                | 0,1957                                   | 0,7183               | n.i.                     | 0,2052   | 0,4453         | 0,1419                | n.i.           | 0,8860                  | n.i.                             |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 48 h   | 0,7525                | 0,5774                                   | 0,6900               | 0,3110                   | 0,0268   | 0,0534         | 0,7523                | n.i.           | 0,0991                  | 0,6019                           |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 120 h  | 0,0912                | 0,5930                                   | 0,8935               | 0,2122                   | 0,1172   | 0,2559         | 0,1798                | 0,1332         | 0,4767                  | 0,7144                           |
| Anteil Patienten mit Symptomverbesserung nach 216 h  | 0,3415                | 0,0730                                   | 0,1329               | n.i.                     | 0,8894   | 0,5747         | 0,1622                | n.i.           | 0,7441                  | 0,2333                           |
| Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen – jegliche Komplikationen                        | n.i.                  | n.i.                                     | 0,8988               | n.i.                     | n.i.   | n.i.           | n.i.                  | n.i.           | n.i.                    | n.i.                             |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 24 h   | 0,7154                | 0,4012                                   | 0,7769               | 0,8927                   | 0,1648   | 0,2990         | 0,4142                | n.i.           | 0,7297                  | 0,6320                           |



| Endpunkt   | Hochrisiko-Faktoren   |   |                      |                          |  |                |                       |                |                         |                                  |
|--|-----------------------|---|----------------------|--------------------------|--|----------------|-----------------------|----------------|-------------------------|----------------------------------|
|  | ≥ 65 Jahre und andere | Asthma oder chronische Lungenerkrankung | Endokrine Erkrankung | Geschwächtes Immunsystem | Neurologische Erkrankungen u. Störungen der neurologischen Entwicklung | Herzerkrankung | Erwachsene ≥ 65 Jahre | Bluterkrankung | Metabolische Erkrankung | Krankhafte Adipositas (BMI ≥ 40) |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 48 h                                 | 0,3063                | 0,1166                                  | 0,8093               | 0,2886                   | 0,3325   | 0,8001         | 0,2240                | 0,2919         | 0,4394                  | 0,8658                           |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 120 h                                | 0,9099                | 0,6843                                  | 0,1117               | 0,4261                   | 0,2141   | 0,6582         | 0,7032                | 0,0733         | 0,1617                  | 0,3512                           |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 336 h                                | 0,9571                | 0,5330                                  | 0,8193               | 0,4129                   | 0,2304   | 0,2935         | 0,9714                | n.i.           | 0,2958                  | 0,5773                           |
| EQ-5D-VAS / MID 10 (+) nach 528 h                                | 0,6882                | 0,6834                                  | 0,3787               | n.i.                     | n.i.   | 0,3238         | 0,6213                | n.i.           | 0,9086                  | 0,5732                           |
| Zeit bis Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter | 0,4581                | 0,6328                                  | 0,1571               | 0,8233                   | 0,2500   | 0,7542         | 0,2040                | 0,1799         | 0,0123                  | 0,0376                           |
| Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR             | 0,3800                | 0,8761                                  | 0,0341               | 0,6910                   | 0,7002   | 0,3226         | 0,8722                | 0,6158         | 0,4873                  | 0,4650                           |
| Anteil Patienten mit positivem Influenza-Virustiter nach 24 h    | 0,6432                | 0,6808                                  | 0,6790               | 0,6521                   | 0,9440   | 0,3027         | 0,3435                | 0,2308         | 0,5450                  | 0,0018                           |
| Anteil Patienten mit positivem Influenza-Virustiter nach 48 h    | 0,9692                | 0,4665                                  | 0,3910               | 0,9543                   | 0,2743   | 0,9025         | 0,8939                | n.i.           | 0,3546                  | 0,1153                           |
| Anteil Patienten mit positivem Influenza-Virustiter nach 72 h    | n.i.                  | 0,4185                                  | 0,7414               | n.i.                     | n.i.   | 0,1543         | 0,4409                | n.i.           | n.i.                    | n.i.                             |
| Anteil Patienten mit positivem Influenza-Virustiter nach 120 h   | n.i.                  | n.i.                                    | n.i.                 | n.i.                     | n.i.   | n.i.           | n.i.                  | n.i.           | n.i.                    | n.i.                             |

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

| Endpunkt  | Hochrisiko-Faktoren   |  |                      |                          |  |                 |                       |                 |                           |                                  |
|---|-----------------------|--|----------------------|--------------------------|--|-----------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------------|
|   | ≥ 65 Jahre und andere | Asthma oder chronische Lungen-erkrankung | Endokrine Erkrankung | Geschwächtes Immunsystem | Neurologische Erkrankungen u. Störungen der neurologischen Entwicklung | Herzer-krankung | Erwachsene ≥ 65 Jahre | Bluter-krankung | Metabo-lische Er-krankung | Krankhafte Adipositas (BMI ≥ 40) |
| Anteil Patienten mit positivem Influenza-Virustiter nach 192 h  | n.i.                  | n.i.                                     | n.i.                 | n.i.                     | n.i.   | n.i.            | n.i.                  | n.i.            | n.i.                      | n.i.                             |
| <b>Verträglichkeit</b>  |                       |  |                      |                          |  |                 |                       |                 |                           |                                  |
| Jegliche UE   | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| UE Grad 3   | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| UE Grad ≥ 3   | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| UE Grad 4   | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| UE Grad 5   | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| Jegliche SUE  | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| Abbrüche wegen UE   | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| AESI Hepatische Erkrankungen  | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| AESI Neuropsychia-trische Störungen   | -                     | -  | -                    | -                        | -  | -               | -                     | -               | -                         | -                                |
| Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; BMI: Body-Mass-Index; h: Stunde; MID: Minimal important difference; n.i.: nicht interpretierbar; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala |                       |  |                      |                          |  |                 |                       |                 |                           |                                  |

### **Subgruppen mit möglichen Effektmodifikationen**

Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in einer Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt, oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation durch die weiteren Wirksamkeitsendpunkte schließen zu können, sollte sich ein einheitliches Muster im Sinne konsistenter gleichgerichteter Effekte zeigen.

Folgende Subgruppen zeigen ein Signal für überzufällig häufige Interaktionen, für die im Folgenden unter Einbeziehung der betroffenen Endpunkte diskutiert wird, inwiefern die Effektmodifikation durch eine medizinisch-biologische Rationale gestützt wird:

#### *Geschlecht*

In JapicCTI-153090 wurde die Subgruppe Geschlecht für die Endpunkte TTAS, TTIS\_indiv (Kopfschmerzen, nasale Kongestion), EQ-5D-VAS (MID 10 nach 24 Stunden) und PPIV (nach 24 Stunden) mit einer überzufälligen, statistisch signifikanten Häufung an positiven Interaktionen identifiziert (Tabelle 4-68 und Tabelle 4-71). Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche, geschlechtsspezifische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln existieren. Ursächlich dafür könnten Bioverfügbarkeit, Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Arzneimitteln sein. Eine Effektmodifikation erscheint vorstellbar. Für das aufgeführte Merkmal würde man aber aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten und/oder Verträglichkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale zeigten sich nur Interaktionen mit den jeweils genannten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Baloxavir. Die Effekte entsprachen in ihrer Richtung denen der Analysepopulation. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte lagen für das Geschlecht nicht vor. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf die dargestellten Endpunkte ausschließen.

#### *Geografische Region*

In CAPSTONE-2 wurde die Subgruppe geografische Region für die Endpunkte TTRF, PPSA (nach 24 Stunden) und PPIV (an Tag 2) mit einer überzufälligen, statistisch signifikanten Häufung an positiven Interaktionen identifiziert (Tabelle 4-70 und Tabelle 4-73). Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln in verschiedenen geografischen Regionen existieren. Ursächlich dafür könnten intrinsische Faktoren in Form von Unterschieden im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln sein. Auch äußere Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten oder Umweltfaktoren sowie die Kombination aus beidem stellen plausible Ursachen dafür dar. Eine Effektmodifikation erscheint vorstellbar. Für das aufgeführte Merkmal würde man aber aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten, statistisch signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten und/oder Verträglichkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale zeigten sich nur Interaktionen mit den jeweils

genannten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Baloxavir. Die Effekte entsprachen in ihrer Richtung denen der Analysepopulation. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte lagen für die geografische Region nicht vor. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch die geografische Region auf die dargestellten Endpunkte ausschließen.

#### *Körpergewicht*

In CAPSTONE-1 wurde die Subgruppe Körpergewicht für die Endpunkte TTCVS und PPIV (nach 48 Stunden) (Tabelle 4-69 und Tabelle 4-72) und in CAPSTONE-2 für die Endpunkte TTIS\_indiv (Kopfschmerzen), PPSA (nach 24 Stunden) und PPIV (an Tag 2) (Tabelle 4-70 und Tabelle 4-73) mit einer überzufälligen, statistisch signifikanten Häufung an positiven Interaktionen identifiziert. Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Körpergewicht existieren, da Baloxavir in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert wird. Eine Effektmodifikation erscheint vorstellbar. Für das aufgeführte Merkmal würde man aber aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikante Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten und/oder Verträglichkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale zeigten sich nur Interaktionen mit den jeweils genannten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Baloxavir. Die Effekte entsprachen in ihrer Richtung denen der Analysepopulation. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte lagen für das Körpergewicht nicht vor. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch das Körpergewicht auf die dargestellten Endpunkte ausschließen.

#### *Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn*

In CAPSTONE-1 wurde die Subgruppe Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn für die Endpunkte TTAS, TTIS\_indiv (Husten, Kopfschmerzen, nasale Kongestion) und TTCVSR mit einer überzufälligen, statistisch signifikanten Häufung an positiven Interaktionen identifiziert (Tabelle 4-69 und Tabelle 4-72). Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn existieren, da Baloxavir innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Influenza-Symptome verabreicht werden soll. Eine Effektmodifikation erscheint vorstellbar. Für das aufgeführte Merkmal würde man aber aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikante Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten und/oder Verträglichkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale zeigten sich nur Interaktionen mit den jeweils genannten Wirksamkeitsendpunkten zugunsten von Baloxavir. Die Effekte entsprachen in ihrer Richtung denen der Analysepopulation. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte lagen für die Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn nicht vor. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch die Zeit bis zur Behandlung ab Influenzabeginn auf die dargestellten Endpunkte ausschließen.

#### *Influenzavirus Typ*

Für die Subgruppe „Influenzavirus Typ“ wurde in CAPSTONE-1 (Auswertung 1: Endpunkt TTCVS; Tabelle 4-69 und Tabelle 4-72) und in CAPSTONE-2 (Auswertung 1: Endpunkte: TTIS,

TTCVSR; Auswertung 2: Endpunkte: TTCVS und TTCVSR; Tabelle 4-70 und Tabelle 4-73) eine statistisch signifikante Häufung an positiven Interaktionen identifiziert. Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale zeigten sich die Interaktionen mit den jeweils genannten Wirksamkeitsendpunkten stets zugunsten von Baloxavir. Die Effekte entsprachen in ihrer Richtung denen der Analysepopulation. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte lagen für den Influenzavirus Typ nicht vor. Grundsätzlich könnte - auch vor dem Hintergrund, dass bisher keine Resistenzen von Influenzaviren Typ B gegen Baloxavir beobachtet worden sind - eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Influenzavirus Typ existieren. Eine Effektmodifikation erscheint vorstellbar.

In CAPSTONE-1 waren entsprechend dem in der Influenza-Saison vorherrschenden Influenzavirus Typ überwiegend Patienten mit dem Virus-Subtyp A/H3 (ca. 85 %, Tabelle 4-20) und nur sehr wenige Patienten mit Influenzavirus Typ B (ca. 8 %, Tabelle 4-20) eingeschlossen. Eine Aussage zum Effekt des Influenzavirus Typs lässt sich deshalb auf Grundlage von CAPSTONE-1 nicht treffen.

In CAPSTONE-2 war dagegen das Verhältnis von Patienten mit Virus-Subtyp A/H3 und Typ B ungefähr gleich (Tabelle 4-21). Hier lassen sich aus medizinischer Sicht Hinweise ableiten, dass Baloxavir einen Vorteil in der Wirksamkeit bei Patienten mit Influenzavirus Typ B hat. In der methodischen Gesamtschau ist eine Effektmodifikation durch den Influenzavirus Typ auf die dargestellten Endpunkte nicht angezeigt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

| Studie          | Datenquellen                     |
|-----------------|----------------------------------|
| JapicCTI-153090 | Studienbericht (5)               |
|                 | Studienregistereinträge (17)     |
|                 | Studienpublikation (18, 19)      |
| CAPSTONE-1      | Studienbericht (6)               |
|                 | Studienregistereinträge (20, 21) |
|                 | Studienpublikation (18, 22)      |
| CAPSTONE-2      | Studienbericht (7)               |
|                 | Studienregistereinträge (23–25)  |
|                 | Studienpublikation (26)          |

**Studienbericht JapicCTI-153090 (5)**

Shionogi & Co., Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of S-033188 in otherwise healthy adult patients with influenza: Clinical Study Report: 1518T0821; Stand: 02.08.2016.

**Studienregistereinträge JapicCTI-153090 (17)**

WHO ICTRP. Shionogi & Co., Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of S-033188 in otherwise healthy adult patients with influenza: JPRN-JapicCTI-153090; 2015. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153090> [aufgerufen am: 20.11.2020].

**Studienpublikation JapicCTI-153090 (18, 19)**

Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, Jong MD de, Hurt AC et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379(10):913–23. doi: 10.1056/NEJMoa1716197.

Watanabe A, Ishida T, Hirotsu N, Kawaguchi K, Ishibashi T, Shishido T et al. Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes from a randomized phase 2 study. *Antiviral Res* 2019; 163:75–81. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.012.

**Studienbericht CAPSTONE-1 (6)**

Shionogi & Co. Ltd. and Shionogi Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Otherwise Healthy Patients with Influenza: Clinical Study Report: 1601T0831; Stand: 11.01.2018.

**Studienregistereinträge CAPSTONE-1 (20, 21)**

ClinicalTrials.gov, Shionogi & Co., Ltd. A Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Otherwise Healthy Patients With Influenza: NCT02954354, 1601T0831; 2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954354> [aufgerufen am: 20.11.2020].

WHO ICTRP. Shionogi. A Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Otherwise Healthy Patients With Influenza: NCT02954354.; 2016. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954354> [aufgerufen am: 20.11.2020].

**Studienpublikation CAPSTONE-1 (18, 22)**

Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, Jong MD de, Hurt AC et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379(10):913–23. doi: 10.1056/NEJMoa1716197.

Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, Jong MD de et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and

Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *J Infect Dis* 2020; 221(3):346–55. doi: 10.1093/infdis/jiz244.

### **Studienbericht CAPSTONE-2 (7)**

Shionogi & Co. Ltd. and Shionogi Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Doubleblind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complications: Clinical Study Report: 1602T0832; Stand: 28.08.2018.

### **Studienregistereinträge CAPSTONE-2 (23–25)**

EudraCT. Shionogi Ltd. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complication: 2016-002688-32, 1602T0832; 2017. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002688-32/DE> [aufgerufen am: 20.07.2020].

ClinicalTrials.gov, Shionogi & Co., Ltd. Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications: NCT02949011, 1602T0832|2016-002688-32; 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949011> [aufgerufen am: 20.11.2020].

WHO ICTRP. Shionogi. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared With Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications: NCT02949011; 2016. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949011> [aufgerufen am: 20.11.2020].

### **Studienpublikation CAPSTONE-2 (26)**

Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10):1204–14. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1              | <Studie 1> | ●            |                             | ●                           | ●                           |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                        |                             |                             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> |  |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>   | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |  |                      |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                    | ja         | ja         | nein       |

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.



*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind die RCT JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 mit endpunktbezogen hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten dargestellt worden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der RCT separat für jede der beiden Teilpopulationen dargestellt.

##### **Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zu einer symptomatischen Therapie**

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt ausreichend für die Aussagesicherheit eines Belegs.

Die beiden voneinander unabhängig durchgeführten Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 erfüllen die Anforderungen des IQWiG (8).

JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 sind randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Doppel-Dummy-Studien mit paralleler Gruppenzuteilung.

In der JapicCTI-153090 wurden geeignete Patienten mittels eines unabhängigen IWRS (Interactive Web Response System) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 zu Baloxavir 10 mg, 20 mg, 40 mg (oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Placebo randomisiert. Im vorliegenden Dossier werden aufgrund der Zulassung nur die Patienten in der Analysepopulation berücksichtigt, die 40 mg Baloxavir oder Placebo erhalten hatten und ein Gewicht < 80 kg hatten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten und mit Influenza infizierten Patienten in die Auswertung eingingen. Für die Sicherheitsauswertung wurden alle Patienten entsprechend der tatsächlich angewendeten Medikation analysiert. Die Studienphasen umfassten eine 1-tägige Behandlungsphase und eine 21-tägige Nachbeobachtungsphase. Alle Studienbeteiligten waren bis zum Database Lock verblindet. Eine Entblindung durfte nur in Notfällen oder bei Auftreten von UE, für deren adäquate Behandlung die Kenntnis der Studienmedikation relevant war, erfolgen.

In der CAPSTONE-1 wurden geeignete Patienten der Altersgruppe 20-64 Jahre mittels unabhängigen Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 2 : 2 : 1 zu Baloxavir (40 oder 80 mg, oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Oseltamivir (75 mg, BID, Tag 1-5) oder Placebo randomisiert. Patienten der Altersgruppe 12-19 Jahre wurden mittels unabhängigen IRT im Verhältnis 2 : 1 zu Baloxavir oder Placebo randomisiert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten und mit Influenza infizierten Patienten in die Auswertung eingingen. Für die Sicherheitsauswertung wurden alle Patienten entsprechend der tatsächlich

angewendeten Medikation analysiert. Die Studienphasen umfassten eine 5-tägige Behandlungsphase und eine 17-tägige Nachbeobachtungsphase (Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18). Alle Studienbeteiligten waren bis zum Database Lock verblindet. Eine Entblindung durfte nur in Notfällen oder bei Auftreten von UE, für deren adäquate Behandlung die Kenntnis der Studienmedikation relevant war, erfolgen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich für die beiden Studien nicht. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für sämtliche Endpunkte mit „niedrig“ bewertet, da JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte klinische Studien sind. Die für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte sind für die Influenza etabliert, valide und patientenrelevant.

Die im vorliegenden Dossier betrachteten beiden Behandlungsarme (40/80 mg Baloxavir und Placebo) der beiden RCT, JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1, wurden quantitativ in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Aufgrund der identischen Indikation, vergleichbarer Interventionen, der ähnlichen Designs und Hypothesenstellung sowie vergleichbarer Patientenkollektive sind die betrachteten Behandlungsarme der beiden Studien aus medizinischen und methodischen Gründen ausreichend vergleichbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle für beide Einzelstudien vorgesehenen Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte auch meta-analytisch durchgeführt.

Gemäß der Darstellung in Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die allgemeinen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar. Ebenso entsprechen bezüglich der krankheitsspezifischen Charakteristika die in den Studien identifizierten Virus-Subtypen den vorherrschenden Virus-Subtypen in den Influenza-Saisons in Deutschland. Damit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Obwohl von einer Homogenität der beiden Studienpopulationen ausgegangen werden kann, wurde zur Bewertung der Homogenität der in den beiden Studien beobachteten Therapieeffekte jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) sowie das I<sup>2</sup>-Maß berechnet und dargestellt. Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität über alle herangezogenen Endpunkte vor. Somit wurden alle in beiden Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte meta-analytisch zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für die relevanten Wirksamkeitsendpunkte TTAS, die individuellen Symptome (TTAS\_indiv) Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Müdigkeit und die schwerwiegenden individuellen Symptome Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen sowie TTRF liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich mit der ZVT vor.

Die Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 entsprechen mindestens dem Evidenzgrad Stufe 1b und haben ein niedriges Verzerrungspotential. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Durch die meta-analytische Zusammenfassung liegt Evidenz der Stufe 1a vor. Die Studien sind damit hinreichend für die Kategorie „**Beleg**“ bei der Aussagesicherheit.

**Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln im Vergleich zu einer antiviralen Therapie (Oseltamivir)**

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Studie CAPSTONE-2 für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte dargestellt.

***Interne Validität***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei CAPSTONE-2 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie handelt (4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen Morbidität und Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).

***Externe Validität***

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität (67). Insgesamt ist zu prüfen, inwieweit die in der Studienpopulation beobachteten Therapieeffekte für die Zielpopulation zu erwarten sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

- 1) Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Können die Studienpatienten der Studienpopulation als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?
  - a. Die Population der drei Studien ist nach Maßgabe der allgemeinen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar. Ebenso entsprechen die in den Studien identifizierten Virus-(Sub)typen den vorherrschenden Virus-(Sub)typen in den Influenza-Saisons in Deutschland. Damit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Details zu dieser Einschätzung finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.
- 2) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?
  - a. Interaktionstests lieferten keinen Hinweis auf Effektmodifikationen, die eine Subgruppen-spezifische Bewertung des medizinischen Zusatznutzens notwendig oder auch nur sinnvoll erscheinen lassen. Einzelne endpunktspezifische Signale durch die Merkmale geografische Region, Körpergewicht und Influenzavirus Typ waren singulär oder inkonsistent zur Situation bei anderen Endpunkten. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch Subgruppenmerkmale ausschließen.

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

***Statistische Signifikanz***

Der Wirksamkeitseffekt ist für den unverzerrten Endpunkt „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS) statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für diesen Endpunkt deutlich unterschritten.

***Klinische Relevanz***

Der Wirksamkeitseffekt ist für den Endpunkt TTCVS klinisch relevant (siehe 4.3.1.3.1.2.8). Der Effektschätzer ist weit von dem Effektschätzer der Nullhypothese entfernt und eine Verkürzung der medianen Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung von 96 Stunden unter der ZVT auf 48 Stunden unter Baloxavir wird als eine klinisch relevante Verbesserung gesehen.

***Datenqualität***

Im CSR wird zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ und den Kriterien der ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice verwiesen (5–7). Die erfolgten Zulassungen seitens FDA und EMA sind eine Bestätigung für die hohen Standards, die bei der Datenqualität der Studie angelegt wurden.

***Interne Konsistenz***

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

***Effekte der Studienzentren***

An CAPSTONE-2 waren viele kleinere Zentren beteiligt, die weniger als 10 Patienten pro Zentrum eingeschlossen hatten, lediglich ein Zentrum hatte 24 Patienten rekrutiert (in die zwei Studienarme). Sind die Patientenzahlen pro Zentrum so niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Somit ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Asien und Rest der Welt.

Die regionalen Einheiten waren Bestandteil der statistischen Analysemodelle, sodass für mögliche Effekte, die auf die Variable „Region“ zurückzuführen sind, korrigiert wurde. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte.

### ***Hypothesen-Plausibilität***

Die Studie CAPSTONE-2 ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

### ***Fazit***

Die Aussagesicherheit der CAPSTONE-2 Studie ist damit hinreichend für die Kategorie „Hinweis“.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Die von Viren verursachte saisonale Influenza ist eine hochinfektiöse Erkrankung, die sich klinisch nach einer kurzen Inkubationszeit von ein bis zwei Tagen manifestiert. Bei einem unkomplizierten, symptomatischen Verlauf können mit dem plötzlichen Krankheitsbeginn neben den grippetypischen Symptomen allgemeine Schwäche, eine laufende Nase (Rhinorrhoe), Unwohlsein oder seltener gastrointestinale Probleme wie Erbrechen oder Diarrhoe auftreten. Die Erkrankten erholen sich meist innerhalb von fünf bis sieben Tagen von den Symptomen (58). Schwere Verlaufsformen und Komplikationen können bei allen Influenza-Patienten in jedem Lebensalter auftreten, ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben dabei Personen in höherem Alter sowie Personen mit vorbestehenden Grunderkrankungen und Schwangere im fortgeschrittenen Stadium (65). Die jährlichen Influenzawellen verursachen eine hohe Krankheitslast in der Bevölkerung. Die Zahl der Todesfälle kann bei den einzelnen Influenzawellen stark schwanken, von mehreren hundert bis über 20.000 (68) in Deutschland.

Eine begründete Annahme ist, dass eine höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt und die Dauer der Virusausscheidung für die Dauer der Infektiosität eines Patienten steht. Damit ist es aus der gesellschaftlichen Perspektive wichtig, die Ansteckungsgefahr durch Verkürzung der infektiösen Phase zu senken. Daher kommt einer antiviralen Therapie eine besonders herausragende Rolle zu. Dieses Ziel wird mit den verfügbaren Therapien noch nicht für alle Patienten erreicht (69) und es besteht trotz vorhandener Behandlungsoptionen ein Bedarf für eine wirksame und gleichzeitig verträgliche antivirale Therapie.

Baloxavir ist indiziert zur Therapie der unkomplizierten Influenza bei Patienten ab 12 Jahren einschließlich Patienten mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln (1). Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen mit folgender ZVT festgelegt:

- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zur ZVT „symptomatische Therapie“
- Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln im Vergleich zur ZVT „antivirale Therapie“ (Oseltamivir).

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Population der Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen basiert auf den Ergebnissen der Meta-Analyse mit den RCT JapicCTI-153090/CAPSTONE-1, soweit für beide Studien die entsprechenden Endpunkte vorlagen. Andernfalls wurden die Ergebnisse der Einzelstudien bewertet.

Die randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 schlossen Personen ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „symptomatische Therapie“ wird in den Studien adäquat abgebildet.

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Population der Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, beruht auf einer RCT CAPSTONE-2. Die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-

kontrollierte Studie schloss Personen ab 12 Jahren mit Influenza und einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf besteht, ein. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Oseltamivir wird in den Studien adäquat abgebildet.

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

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

### a.1. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen“

Tabelle 4-86: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                                    | Ausmaß des Zusatznutzens                         | Effekt |
|---|---|--|--------|
| <b>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</b> |   |  |        |
| <b>Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)</b>   |   |  |        |
| Meta-Analyse  | rHR: 0,75 [0,65; 0,86]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,35)  | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090  | rHR: 0,85 [0,62; 1,15]<br>p-Wert = 0,2935                   | Zusatznutzen nicht belegt                        | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1   | rHR: 0,72 [0,61; 0,85]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS_indiv)</b>   |   |  |        |
| <b>Husten</b>   |   |  |        |
| Meta-Analyse  | rHR: 0,77 [0,65; 0,92]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,36)  | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering   | ↔      |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090  | rHR: 0,89 [0,63; 1,25]<br>p-Wert = 0,4978                   | Zusatznutzen nicht belegt                        | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1   | rHR: 0,74 [0,61; 0,90]<br>p-Wert = 0,0021                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering   | ↔      |
| <b>Halsschmerzen</b>  |   |  |        |
| Meta-Analyse  | rHR: 0,84 [0,69; 1,03]<br>(I <sup>2</sup> = 63 %; p = 0,10) | Zusatznutzen nicht belegt                        | ↔      |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090  | rHR: 1,15 [0,76; 1,76]<br>p-Wert = 0,5061                   | Zusatznutzen nicht belegt                        | ↔      |



| Endpunkt   | Effektschätzer [95 %-KI]                                    | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Effekt |
|--|---|--|--------|
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1                  | rHR: 0,77 [0,61; 0,96]<br>p-Wert = 0,0210                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| Kopfschmerzen                                    |   |  |        |
| Meta-Analyse                                     | rHR: 0,75 [0,62; 0,90]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,37)  | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090             | rHR: 0,63 [0,42; 0,97]<br>p-Wert = 0,0340                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1                  | rHR: 0,78 [0,64; 0,96]<br>p-Wert = 0,0178                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| Nasale Kongestion                                |   |  |        |
| Meta-Analyse                                     | rHR: 0,72 [0,60; 0,87]<br>(I <sup>2</sup> = 60 %; p = 0,12) | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090             | rHR: 0,51 [0,32; 0,82]<br>p-Wert = 0,0049                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1                  | rHR: 0,77 [0,63; 0,95]<br>p-Wert = 0,0140                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| Fieber oder Schüttelfrost                        |   |  |        |
| Meta-Analyse                                     | rHR: 0,71 [0,61; 0,82]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,76)  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090             | rHR: 0,74 [0,54; 1,02]<br>p-Wert = 0,0653                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1                  | rHR: 0,70 [0,59; 0,83]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Muskel- oder<br>Gelenkschmerzen                  |   |  |        |
| Meta-Analyse                                     | rHR: 0,71 [0,60; 0,85]<br>(I <sup>2</sup> = 11 %; p = 0,29) | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090             | rHR: 0,60 [0,42; 0,87]<br>p-Wert = 0,0064                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1                  | rHR: 0,75 [0,62; 0,91]<br>p-Wert = 0,0038                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| Müdigkeit  |   |  |        |
| Meta-Analyse                                     | rHR: 0,72 [0,61; 0,84]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 1,00)  | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090             | rHR: 0,72 [0,51; 1,01]<br>p-Wert = 0,0562                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1                  | rHR: 0,72 [0,60; 0,86]<br>p-Wert = 0,0003                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| <b>Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)</b> |   |  |        |
| Meta-Analyse                                     | rHR: 0,58 [0,50; 0,67]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,70)  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |

| Endpunkt   | Effektschätzer [95 %-KI]                                    | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Effekt |
|--|---|--|--------|
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090   | rHR: 0,55 [0,40; 0,75]<br>p-Wert = 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rHR: 0,59 [0,49; 0,69]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA) <sup>a</sup></b> |   |  |        |
| 24 Stunden   |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rRR: 0,55 [0,38; 0,82]<br>p-Wert = 0,0010                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| 48 Stunden   |   |  |        |
| Studienpopulation<br>hCAPSTONE-1   | rRR: 0,52 [0,41; 0,66]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IRC) <sup>b</sup></b>                      |   |  |        |
| Patienten mit jeglicher<br>Komplikation  |   |  |        |
| Meta-Analyse   | HR: 0,83 [0,39; 1,75]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,86)   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090   | RR: 1,04 [0,07; 16,45]<br>p-Wert = 1,0000                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | RR: 0,81 [0,37; 1,76]<br>p-Wert = 0,6728                    | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| <b>EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 10) <sup>c</sup></b>                       |   |  |        |
| 24 Stunden   |   |  |        |
| Meta-Analyse   | rRR: 0,82 [0,73; 0,92]<br>(I <sup>2</sup> = 56 %; p = 0,13) | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090   | rRR: 0,96 [0,76; 1,21]<br>p-Wert = 0,7981                   | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rRR: 0,78 [0,68; 0,89]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| 48 Stunden   |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rRR: 0,88 [0,81; 0,95]<br>p-Wert = 0,0003                   | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| <b>Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)</b>        |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1  | rHR: 0,25 [0,20; 0,32]<br>p-Wert < 0,0001                   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PPIV)</b>   |   |  |        |
| 24 Stunden   |   |  |        |
| Meta-Analyse   | RR: 0,50 [0,46; 0,55]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,75)   | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090   | RR: 0,52 [0,42; 0,65]<br>p-Wert < 0,0001                    | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |

| Endpunkt                             | Effektschätzer [95 %-KI]                                  | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Effekt |
|--------------------------------------|---|--|--------|
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | RR: 0,50 [0,45; 0,55]<br>p-Wert < 0,0001                  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 48 Stunden                           |   |  |        |
| Meta-Analyse                         | RR: 0,32 [0,27; 0,39]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,52) | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Analysepopulation<br>JapicCTI-153090 | RR: 0,36 [0,24; 0,54]<br>p-Wert < 0,0001                  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | RR: 0,31 [0,25; 0,38]<br>p-Wert < 0,0001                  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 72 Stunden                           |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-1      | RR: 0,30 [0,19; 0,48]<br>p-Wert < 0,0001                  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |

a: Die Ergebnisse für 120 und 216 Stunden sind in Tabelle 4-39 dargestellt. Nach dieser Zeit ist die Erkrankung auch unter Placebo in der Regel bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen größtenteils überwunden und demzufolge können keine Unterschiede mehr beobachtet werden.

b: Auf Grund der sehr geringen Fallzahlen für die Einzelkomplikationen sind die Ergebnisse in Anhang 4-G dargestellt.

c: Die Ergebnisse ab Stunde 120 sind in Tabelle 4-46 dargestellt. Nach dieser Zeit ist die Erkrankung auch unter Placebo in der Regel bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen größtenteils überwunden und demzufolge können keine Unterschiede mehr beobachtet werden.

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; rHR: reverse Hazard Ratio; rRR: reverses relatives Risiko

Quelle: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (8). Schwerwiegende Symptome sind Fieber oder Schüttelfrost sowie Muskel- und Gliederschmerzen.

### b.1. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen“

Tabelle 4-87: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit aus JapicCTI-153090 und CAPSTONE-1 für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                                 | Ausmaß des Zusatznutzens                         | Effekt |
|---|--|--|--------|
| <b>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen</b> |  |  |        |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |  |  |        |
| Meta-Analyse  | RR: 0,81 [0,64; 1,02]<br>(I <sup>2</sup> = 0%; p = 0,63) | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| JapicCTI-153090   | RR: 0,72 [0,43; 1,22]<br>p-Wert = 0,2278                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| CAPSTONE-1  | RR: 0,83 [0,64; 1,08]<br>p-Wert = 0,1622                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse Grad 3</b>   |  |  |        |
| CAPSTONE-1  | RR: 0,51 [0,13; 2,01]<br>p-Wert = 0,3338                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse Grad 4</b>   |  |  |        |
| CAPSTONE-1  | RR: NE<br>p-Wert NE                                      | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3</b>   |  |  |        |
| CAPSTONE-1  | RR: 0,63 [0,17; 2,34]<br>p-Wert = 0,4934                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| <b>UE bei mehr als 10 % der Patienten</b>   |  |  |        |
| CAPSTONE-1  |  |  |        |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | RR: 0,70 [0,46; 1,07]<br>p-Wert = 0,0960                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| <b>UE bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm</b>                    |  |  |        |
| CAPSTONE-1  |  |  |        |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | RR: 0,70 [0,46; 1,07]<br>p-Wert = 0,0960                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| Bronchitis  | RR: 0,48 [0,24; 0,93]<br>p-Wert = 0,0300                 | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen | ↑↑     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums   | RR: 2,53 [0,56; 11,49]<br>p-Wert = 0,2283                | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | RR: 0,75 [0,46; 1,22]<br>p-Wert = 0,2479                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt     | ↔      |

| Endpunkt   | Effektschätzer [95 %-KI]                                  | Ausmaß des Zusatznutzens                     | Effekt |
|--|---|--|--------|
| Durchfall  | RR: 0,65 [0,33; 1,29]<br>p-Wert = 0,2198                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| Untersuchungen   | RR: 1,01 [0,48; 2,14]<br>p-Wert = 0,9727                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>  |   |  |        |
| CAPSTONE-1   | RR: NE<br>p-Wert NE                                       | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| <b>Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>   |   |  |        |
| CAPSTONE-1   | RR: 1,01 [0,09; 11,13]<br>p-Wert = 0,9915                 | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| <b>UE von besonderem Interesse (Patienten mit hepatischen Erkrankungen)</b>  |   |  |        |
| Meta-Analyse   | RR: 0,66 [0,29; 1,51]<br>(I <sup>2</sup> = 0 %, p = 0,66) | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| JapicCTI-153090  | RR: 0,52 [0,13; 2,03]<br>p-Wert = 0,3475                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| CAPSTONE-1   | RR: 0,76 [0,27; 2,12]<br>p-Wert = 0,5991                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| Grad 1-2   |   |  |        |
| JapicCTI-153090  | RR: 0,52 [0,13; 2,03]<br>p-Wert = 0,3475                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| CAPSTONE-1   | RR: 0,76 [0,27; 2,12]<br>p-Wert = 0,5991                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| <b>UE von besonderem Interesse (Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen)</b>   |   |  |        |
| Meta-Analyse   | RR: 0,59 [0,20; 1,74]<br>(I <sup>2</sup> = NE %, p = NE)  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| JapicCTI-153090  | RR: NE<br>p-Wert = NE                                     | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| CAPSTONE-1   | RR: 0,59 [0,20; 1,74]<br>p-Wert = 0,3406                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| Grad 1-2   |   |  |        |
| JapicCTI-153090  | RR: NE<br>p-Wert = NE                                     | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| CAPSTONE-1   | RR: 0,59 [0,20; 1,74]<br>p-Wert = 0,3406                  | Höherer / geringerer Schaden<br>nicht belegt | ↔      |
| ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>Abkürzungen: I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht schätzbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis<br>Quelle: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (8). |   |  |        |

### **c.1. Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen“**

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

### **d.1. Zusammenfassung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen“**

Die Studien zeigten konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Baloxavir im Vergleich zur ZVT in der Domäne Morbidität, denen keine Nachteile in den Domänen Mortalität und Verträglichkeit gegenüberstehen.

Bei Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ergaben sich im Vergleich zur ZVT insbesondere

- eine deutlich schnellere Besserung der Influenza-Symptome
  - Der Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) zeigt für Baloxavir einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Baloxavir in der Meta-Analyse (rHR: 0,75 [0,65, 0,86],  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,35$ ). Bestätigt wird dies durch ein statistisch signifikant besseres Ergebnis in CAPSTONE-1 (rHR: 0,72 [0,61, 0,85],  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ). Für die Meta-Analyse liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Baloxavir für die individuellen Symptome (TTAS\_indiv) Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Müdigkeit und die schwerwiegenden individuellen Symptome Fieber oder Schüttelfrost und Muskel- oder Gelenkschmerzen vor. Dies trifft auch auf mehrere individuelle Symptome in den Einzelstudien zu. Der Endpunkt „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF) zeigt in der Meta-Analyse (rHR: 0,58 [0,5, 0,67],  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,70$ ) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Baloxavir sowie in den Einzelstudien (JapicCTI-153090: rHR: 0,55 [0,40, 0,75],  $p$ -Wert  $= 0,0001$ ; CAPSTONE-1: rHR: 0,59 [0,49, 0,69],  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ).
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, der zu einem früheren Zeitpunkt eine Verbesserung der Influenza-Symptome aufweist
  - Der Endpunkt „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung“ (PPSA) zeigt für Baloxavir in CAPSTONE-1 nach 24 Stunden (rRR: 0,55 [0,38, 0,82],  $p$ -Wert  $= 0,0010$ ) und 48 Stunden (rRR: 0,52 [0,41, 0,66],  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ) statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Placebo. Der Endpunkt wurde in JapicCTI-153090 nicht erhoben.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem verbesserten Gesundheitszustand
  - In CAPSTONE-1 hatten schon nach 24 Stunden signifikant mehr Patienten einen verbesserten Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS). Dies steht in Einklang mit der schnelleren Besserung der Influenza-Symptome unter Baloxavir im Vergleich zur ZVT.
- eine deutlich schnellere Reduktion der Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung

- Der Endpunkt „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS; rHR: 0,25 [0,2, 0,32] p-Wert < 0,0001) zeigt für Baloxavir in CAPSTONE-1 statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Placebo. Der Endpunkt wurde in JapicCTI-153090 nicht erhoben.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt eine Virusausscheidung über den Virustiter nicht mehr nachweisbar war
  - Der Endpunkt „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PPIV)“ zeigt für Baloxavir jeweils nach 24 und 48 Stunden in der Meta-Analyse (24 h: RR: 0,50 [0,46; 0,55], I<sup>2</sup> = 0 %; p = 0,75 und 48 h: RR: 0,32 [0,27; 0,39], I<sup>2</sup> = 0 %; p = 0,52), CAPSTONE-1 (24 h: RR: 0,50 [0,45, 0,55], p-Wert < 0,0001 und 48 h: RR: 0,31 [0,25; 0,38], p-Wert < 0,0001) und JapicCTI-153090 (24 h: RR: 0,52 [0,42, 0,65], p-Wert < 0,0001 und 48 h: RR: 0,36 [0,24; 0,54], p-Wert < 0,0001) sowie für CAPSTONE-1 nach 72 Stunden (RR: 0,30 [0,19; 0,48], p-Wert < 0,0001) statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Placebo.
- einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in Bezug auf die Nebenwirkung „Bronchitis“ als UE bei mindestens 10 Patienten UND 1 % der Patienten, denen keine Nachteile bezüglich anderer UE, schwerwiegender UE, Behandlungsabbruch wegen UE und UE von besonderem Interesse gegenüberstehen (Tabelle 4-87).

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

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

**a.2. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln“**

Tabelle 4-88: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für CAPSTONE-2 für Patienten ab 12 Jahren mit Influenza und erhöhtem Risiko für Komplikationen

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                  | Ausmaß des Zusatznutzens  | Effekt |
|---|---|---------------------------|--------|
| <b>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</b> |   |                           |        |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome) (TTIS)</b>                           |   |                           |        |
| Studienpopulation CAPSTONE-2  | rHR: 0,98 [0,85; 1,15]<br>p-Wert = 0,8449 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome (TTIS_indiv)</b>  |   |                           |        |
| Husten  | rHR: 0,91 [0,77; 1,08]<br>p-Wert = 0,2952 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| Halsschmerzen   | rHR: 1,16 [0,96; 1,40]<br>p-Wert = 0,1215 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| Kopfschmerzen   | rHR: 1,06 [0,88; 1,27]<br>p-Wert = 0,5196 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| Nasale Kongestion   | rHR: 0,98 [0,82; 1,18]<br>p-Wert = 0,8596 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| Fieber oder Schüttelfrost   | rHR: 1,02 [0,88; 1,19]<br>p-Wert = 0,7760 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| Muskel- oder Gelenkschmerzen  | rHR: 1,04 [0,88; 1,23]<br>p-Wert = 0,6047 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| Müdigkeit   | rHR: 0,94 [0,80; 1,10]<br>p-Wert = 0,4551 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| <b>Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)</b>  |   |                           |        |
| Studienpopulation CAPSTONE-2  | rHR: 0,89 [0,77; 1,04]<br>p-Wert = 0,1507 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| <b>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA)</b>   |   |                           |        |
| 24 Stunden  | rRR: 1,05 [0,78; 1,41]<br>p-Wert = 0,6483 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| 48 Stunden  | rRR: 1,05 [0,88; 1,26]<br>p-Wert = 0,6234 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| 120 Stunden   | rRR: 1,00 [0,91; 1,10]<br>p-Wert = 0,9635 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| 216 Stunden   | rRR: 1,03 [0,95; 1,11]<br>p-Wert = 0,4024 | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |
| <b>Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IIRC)</b>   |   |                           |        |
| Patienten mit jeglicher Komplikation  | RR: 0,61 [0,29; 1,28]<br>p-Wert = 0,2558  | Zusatznutzen nicht belegt | ↔      |



| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                  | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Effekt |
|---|---|--|--------|
| Tod   | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 1,0000    | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Krankenhaus-<br>aufenthalt  | RR: 0,75 [0,17; 3,34]<br>p-Wert = 1,0000  | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Sinusitis   | RR: 0,50 [0,05; 5,51]<br>p-Wert = 1,0000  | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Bronchitis  | RR: 0,78 [0,29; 2,07]<br>p-Wert = 0,8016  | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Mittelohrentzün-<br>dung  | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 1,0000    | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| Lungenentzündung  | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 0,4994    | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| <b>EuroQol Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS; MID 10)</b>   |   |  |        |
| 24 Stunden  | rRR: 1,16 [1,01; 1,33]<br>p-Wert = 0,0235 | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering         | ↔      |
| 48 Stunden  | rRR: 1,01 [0,92; 1,11]<br>p-Wert = 0,7079 | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| 120 Stunden   | rRR: 0,94 [0,88; 1,01]<br>p-Wert = 0,1454 | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| 336 Stunden   | rRR: 0,99 [0,94; 1,05]<br>p-Wert = 0,9213 | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| 528 Stunden   | rRR: 1,10 [0,97; 1,25]<br>p-Wert = 0,0866 | Zusatznutzen nicht belegt                              | ↔      |
| <b>Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)</b>   |   |  |        |
| Studienpopulation<br>CAPSTONE-2   | rHR: 0,57 [0,47; 0,68]<br>p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| <b>Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PIIV)</b>  |   |  |        |
| 24 Stunden  | RR: 0,67 [0,61; 0,74]<br>p-Wert < 0,0001  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 48 Stunden  | RR: 0,53 [0,44; 0,63]<br>p-Wert < 0,0001  | Statistisch signifikant<br>Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑     |
| 72 Stunden  | RR: 0,56 [0,36; 0,87]<br>p-Wert = 0,0094  | Statistisch signifikant<br>Geringer Zusatznutzen       | ↑↑     |
| <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/> ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/> ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/> ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/> ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: nicht schätzbar; RR: relatives Risiko; rHR: reverse Hazard Ratio; rRR: reverses relatives Risiko</p> <p>Quelle: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (8).</p> |   |  |        |

**b.2. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln“**

Tabelle 4-89: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit aus CAPSTONE-2

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                 | Ausmaß des Zusatznutzens                  | Effekt |
|---|--|---|--------|
| <b>Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</b> |  |   |        |
| <b>Generelle Verträglichkeit</b>  |  |   |        |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  | RR: 0,92 [0,77; 1,10]<br>p-Wert = 0,3574 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse Grad 3</b>   | RR: 0,82 [0,36; 1,89]<br>p-Wert = 0,6468 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse Grad 4</b>   | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 0,9999   | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse Grad 5</b>   | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 0,9999   | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3</b>   | RR: 0,66 [0,30; 1,46]<br>p-Wert = 0,302  | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| <b>UE bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm</b>  |  |   |        |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | RR: 0,83 [0,60; 1,14]<br>p-Wert = 0,2482 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| Bronchitis  | RR: 0,69 [0,40; 1,20]<br>p-Wert = 0,1869 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| Sinusitis   | RR: 0,63 [0,32; 1,22]<br>p-Wert = 0,1692 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| Erkrankungen des Nervensystems  | RR: 0,66 [0,30; 1,46]<br>p-Wert = 0,302  | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums  | RR: 1,48 [0,72; 3,05]<br>p-Wert = 0,2867 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | RR: 0,83 [0,59; 1,16]<br>p-Wert = 0,2715 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |
| Durchfall   | RR: 0,86 [0,48; 1,55]<br>p-Wert = 0,6134 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔      |

| Endpunkt  | Effektschätzer [95 %-KI]                 | Ausmaß des Zusatznutzens                       | Effekt |
|---|--|--|--------|
| Übelkeit  | RR: 0,58 [0,34; 1,00]<br>p-Wert = 0,0498 | Statistisch signifikant<br>Effektstärke gering | ↔      |
| Erbrechen   | RR: 0,56 [0,24; 1,34]<br>p-Wert = 0,1937 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| Untersuchungen  | RR: 0,64 [0,38; 1,08]<br>p-Wert = 0,0955 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| Schwerwiegende UE   | RR: 0,62 [0,20; 1,88]<br>p-Wert = 0,3954 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| Behandlungsabbruch<br>wegen UE  | RR: 1,23 [0,33; 4,58]<br>p-Wert = 0,7527 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| <b>Spezifische Verträglichkeit</b>  |  |  |        |
| <b>UE von besonderem<br/>Interesse (hepatische<br/>Erkrankungen)</b>  | RR: 0,82 [0,42; 1,62]<br>p-Wert = 0,5732 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| Grad 1-2  | RR: 0,82 [0,42; 1,62]<br>p-Wert = 0,5732 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| SUE   | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 0,9999   | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| <b>UE von besonderem<br/>Interesse<br/>(neuropsychiatrische<br/>Erkrankungen)</b>   | RR: 0,64 [0,30; 1,35]<br>p-Wert = 0,2429 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| Grad 1-2  | RR: 0,72 [0,33; 1,57]<br>p-Wert = 0,4123 | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| Grad 3-5  | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 0,9999   | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| SUE   | RR: 0,00 [0,00; NE]<br>p-Wert = 0,9999   | Höherer / geringerer<br>Schaden nicht belegt   | ↔      |
| <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/> ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/> ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/> ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/> ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br/> Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht schätzbar; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE;<br/> UE: Unerwünschtes Ereignis<br/> Quelle: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu<br/> inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (8).</p> |  |  |        |

### **c.2. Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln“**

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

### **d.2. Zusammenfassung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Teilpopulation „Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln“**

Die Studien zeigten konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Baloxavir im Vergleich zur ZVT in der Domäne Morbidität, denen keine Nachteile in den Domänen Mortalität und Verträglichkeit gegenüberstehen.

Bei Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und mit hohem Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, zeigt Baloxavir im Vergleich zur ZVT Oseltamivir

- eine deutlich schnellere Reduktion der Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung
  - Der Endpunkt „Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter“ (TTCVS; rHR: 0,57 [0,47, 0,68], p-Wert < 0,0001) zeigt für Baloxavir in CAPSTONE-2 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber Oseltamivir.
- einen deutlich höheren Anteil an Patienten, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt eine Virusausscheidung über den Virustiter nicht mehr nachweisbar war
  - Der Endpunkt „Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positiven Influenza-Virustiter (PPIV)“ zeigt für Baloxavir in CAPSTONE-2 nach 24 Stunden (RR: 0,67 [0,61, 0,74], p-Wert < 0,0001), 48 Stunden (RR: 0,53 [0,44, 0,63], p-Wert < 0,0001) und 72 Stunden (RR: 0,56 [0,36, 0,87], p-Wert = 0,0094) statistisch signifikant bessere Ergebnisse als für Oseltamivir.

Für Patienten mit dem Influenzavirus Typ B gibt es Vorteile zugunsten von Baloxavir bei den Endpunkten Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome, TTIS) und Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS). Hier lassen sich aus medizinischer Sicht Hinweise ableiten, dass Baloxavir einen Vorteil in der Wirksamkeit bei Patienten mit Influenzavirus Typ B hat. In der Gesamtschau ist methodisch eine Effektmodifikation durch den Influenzavirus Typ auf die dargestellten Endpunkte nicht angezeigt (s. 4.3.1.3.2).

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

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

In der Gesamtschau ergibt sich für Baloxavir für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen   | Ausmaß des Zusatznutzens                    |
|--|---|
| Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen                       | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Patienten ab 12 Jahren mit unkomplizierter Influenza und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen     |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

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

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.
2. BMJV. Dezember 2020 (BGBl. I S. 3136) geändert worden ist Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4a des Gesetzes vom 21.(Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/ifsg.pdf> [aufgerufen am: 05.02.2021].
3. Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, Glass K. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza Other Respir Viruses*; 8(2):142–50, 2014. doi: 10.1111/irv.12216.

---

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4. RKI. Epidemiologisches Bulletin 18/2012. Das Epidemiologische Bulletin, 2012.
5. Shionogi. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of S-033188 in otherwise healthy adult patients with influenza: Clinical Study Report: 1518T0821; 2.8.2016.
6. Shionogi. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Otherwise Healthy Patients with Influenza: Clinical Study Report: 1601T0831; 11.1.2018.
7. Shionogi. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Doubleblind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complications: Clinical Study Report: 1602T0832; 28.8.2018.
8. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 5.0, 2017.
9. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-038: Baloxavir marboxil zur Behandlung der Influenza bei Patienten ab 12 Jahren einschließlich Patienten mit hohem Risiko; 24.4.2020.
10. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04> [aufgerufen am: 04.02.2020].
11. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: zuletzt geändert am 16. Juli 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2020 B2 in Kraft getreten am 24. November 2020.
12. BMJV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [aufgerufen am: 20.11.2020].
13. EMA. Concept paper on a guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of influenza: EMA/CHMP/EWP/808940/2016; 2017.
14. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-429\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_TrG.pdf) [aufgerufen am: 20.11.2020].
15. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*; 327(7414):557–60, 2003. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
16. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants With Influenza-Like Symptoms: NCT03629184, CP40563|2018-002169-21. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629184> [aufgerufen am: 20.11.2020].
17. WHO ICTRP. Shionogi & Co., Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of S-033188 in otherwise healthy adult patients with influenza: JPRN-



- JapicCTI-153090. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153090> [aufgerufen am: 20.11.2020].
18. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, Jong MD de, Hurt AC et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents: Supplementary Appendix. *N Engl J Med*; 379(10):913–23, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1716197.
  19. Watanabe A, Ishida T, Hirotsu N, Kawaguchi K, Ishibashi T, Shishido T et al. Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes from a randomized phase 2 study. *Antiviral Res*; 163:75–81, 2019. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.01.012.
  20. ClinicalTrials.gov, Shionogi. A Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Otherwise Healthy Patients With Influenza: NCT02954354, 1601T0831. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954354> [aufgerufen am: 20.11.2020].
  21. WHO ICTRP. Shionogi. A Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Otherwise Healthy Patients With Influenza: NCT02954354. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954354> [aufgerufen am: 20.11.2020].
  22. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, Jong MD de et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *J Infect Dis*; 221(3):346–55, 2020. doi: 10.1093/infdis/jiz244.
  23. EudraCT. Shionogi Ltd. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complication: 2016-002688-32, 1602T0832. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002688-32> [aufgerufen am: 20.11.2020].
  24. ClinicalTrials.gov, Shionogi. Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications: NCT02949011, 1602T0832|2016-002688-32. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949011> [aufgerufen am: 20.11.2020].
  25. WHO ICTRP. Shionogi. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared With Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications: NCT02949011. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949011> [aufgerufen am: 20.11.2020].
  26. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*; 20(10):1204–14, 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.
  27. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Charakterisierung der Analysepopulation: Eigene Berechnungen; 2020.
  28. WHO. Influenza (Seasonal): Ask the expert: Influenza Q&A.
  29. GBE. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: <http://www.gbe-bund.de> [aufgerufen am: 06.11.2020].

30. GBE. Inanspruchnahme der Grippe-Impfung in der vergangenen Wintersaison (Anteil der Befragten in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Bildung: Jahr 2014/15. URL: <http://www.gbe-bund.de> [aufgerufen am: 26.11.2020].
31. GBE. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten (in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: <http://www.gbe-bund.de> [aufgerufen am: 08.02.2021].
32. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2015/2016; 2016.
33. RKI. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18; 2018.
34. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland 2016/2017; 2017.
35. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS): Eigene Berechnungen; 2020.
36. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS): Eigene Berechnungen; 2020.
37. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS\_indiv): Eigene Berechnungen; 2020.
38. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS\_indiv): Eigene Berechnungen; 2020.
39. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome) (TTIS): Eigene Berechnungen; 2020.
40. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Zeit bis zur Verbesserung der individuellen Symptome (TTIS\_indiv): Eigene Berechnungen; 2020.
41. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF): Eigene Berechnungen; 2020.
42. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF): Eigene Berechnungen; 2020.
43. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF): Eigene Berechnungen; 2020.
44. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA): Eigene Berechnungen; 2020.
45. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA): Eigene Berechnungen; 2020.
46. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IIRC): Eigene Berechnungen; 2020.
47. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen“ (IIRC): Eigene Berechnungen; 2020.
48. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IIRC): Eigene Berechnungen; 2020.
49. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.

50. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 10): Eigene Berechnungen; 2020.
51. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 10): Eigene Berechnungen; 2020.
52. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 10): Eigene Berechnungen; 2020.
53. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 7): Eigene Berechnungen; 2020.
54. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 7): Eigene Berechnungen; 2020.
55. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 7): Eigene Berechnungen; 2020.
56. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS): Eigene Berechnungen; 2020.
57. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS): Eigene Berechnungen; 2020.
58. RKI. Ratgeber - Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html#doc2382022bodyText1](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html#doc2382022bodyText1) [aufgerufen am: 07.02.2020].
59. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter (PPIV): Eigene Berechnungen; 2020.
60. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter“(PPIV): Eigene Berechnungen; 2020.
61. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit positivem Influenza-Virustiter (PPIV): Eigene Berechnungen; 2020.
62. Roche. JapicCTI-153090 (1518T0821): Einsatz der Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol: Eigene Berechnungen; 2020.
63. Roche. CAPSTONE-1 (1601T0831): Einsatz der Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol: Eigene Berechnungen; 2020.
64. Roche. CAPSTONE-2 (1602T0832): Einsatz der Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol: Eigene Berechnungen; 2020.
65. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19; ISBN: 978-3-89606-301-4; 2019.
66. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. URL: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/) [aufgerufen am: 14.08.2020].
67. Windeler J. Externe Validität. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes; 102(4):253–9, 2008. doi: 10.1016/j.zefq.2008.04.006.
68. RKI. Häufig gestellte Fragen und Antworten zur Grippe, Stand: 25. Januar 2019. URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ\\_Liste.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ_Liste.html) [aufgerufen am: 13.10.2020].
69. WHO. Global influenza strategy 2019-2030: Prevent. Control. Prepare.; ISBN: 978-92-4-151532-0. Genf: WHO; 2019.

**Anhang 4-A: Suchstrategie – bibliographische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Embase eigene Syntax, die an OVID angelehnt ist  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

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

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

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

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

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

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

|  |   |                |  |
|--|---|----------------|--|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b> | European Medicines Agency Clinical Data   |                |  |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home">https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home</a> |                |  |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 22.11.2020  |                |  |
| <b>Suchstrategie</b>                                 |   |                |  |
| <b>#</b>   | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Treffer</b> |  |
| 1  | Baloxavir*  | 0              |  |
| 2  | Baloxavir marboxil*   | 0              |  |
| 3  | S-033188*   | 0              |  |
| 4  | S-033447*   | 0              |  |
| 5  | RG6152*   | 0              |  |
| 6  | RO7191686*  | 0              |  |
| 7  | Xofluza**   | 0              |  |
| 8  | zofluza**   | 0              |  |
| 9  | capendo**   | 0              |  |

\* Eingabe in Advanced search, active substance name/INN

\*\* Eingabe in Advanced search, product name

|  |   |                  |                |
|--|---|------------------|----------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienregisterdatenbank</b> | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen   |                  |                |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>   |                  |                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 22.11.2020  |                  |                |
| <b>Suchstrategie</b>                                 |   |                  |                |
| <b>#</b>   | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Felder</b>    | <b>Treffer</b> |
| 1  | FT=Baloxavir "OR" Baloxavir marboxil "OR" Xofluza "OR" S-033188 "OR" S-033447 "OR" capendo "OR" zofluza "OR" RG6152 "OR" RO7191686?   | Textfelder       | 0              |
| 2  | (ASUINN="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR ASUSUPPCODE="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR | Active Substance | 0              |



|   |  |                   |   |
|---|--|-------------------|---|
|   | ASUODESCNAME="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"?)   |                   |   |
| 3 | (MEDPROD:MPCODE="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR MEDPROD:MPNAME="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"?) | Product name/code | 0 |
| 4 | ASUCASNR="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"?)   | CAS-number        | 0 |

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

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register           | Trefferzahl<br>(Anhang 4-B) | Ausgeschlossene<br>Einträge | Eingeschlossene<br>Einträge |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 10                          | 8                           | 2                           |
| EU-CTR             | 6                           | 5                           | 1                           |
| ICTRP              | 31                          | 28                          | 3                           |
| EMA Clinical Data  | 0                           | 0                           | 0                           |
| PharmNet.Bund      | 0                           | 0                           | 0                           |
| G-BA               | 0                           | 0                           | 0                           |
| Summe              | $\Sigma = 47$               | $\Sigma = 41$               | $\Sigma = 6$                |

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

| #                           | ID             | Quelle   | Ausschlussgrund |
|-----------------------------|----------------|--|-----------------|
| 4                           | NCT03629184    | ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants With Influenza-Like Symptoms: NCT03629184, CP40563; 2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629184</a> [Letzte Aktualisierung: 03.05.2019]   | A1              |
| 5                           | NCT03684044    | ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess Efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil In Combination With Standard-of-Care Neuraminidase Inhibitor In Hospitalized Participants With Severe Influenza: NCT03684044, CP40617; 2020. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684044</a> [Letzte Aktualisierung: 04.03.2020]   | A1              |
| 6                           | NCT04141930    | ClinicalTrials.gov, University of Washington, Genentech, Inc. Pilot of Cohort of Households for Influenza Monitoring and Evaluation in Seattle: NCT04141930, STUDY00008200; 2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141930</a> [Letzte Aktualisierung: 10.12.2019]   | A5              |
| 7                           | NCT04141917    | ClinicalTrials.gov, University of Washington, Genentech, Inc. Test-and-treat for Influenza in Homeless Shelters: NCT04141917, STUDY00007800; 2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141917</a> [Letzte Aktualisierung: 19.11.2019]  | A6              |
| 8                           | NCT04327791    | ClinicalTrials.gov, Bassett Healthcare. Combination Therapy With Baloxavir and Oseltamivir 1 for Hospitalized Patients With Influenza (The COMBO Trial 1): NCT04327791, 1579493 [Letzte Aktualisierung: 08.04.2020]  | A1              |
| EU Clinical Trials Register |                |  |                 |
| 9                           | 2020-000696-20 | EudraCT, Shionogi & Co. Ltd. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: 2020-000696-20, 1719T0834. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000696-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000696-20</a>   | A1              |
| 10                          | 2018-002169-21 | EudraCT, Roche Farma SA que realiza un el ensayo en España y que actúa como representante de F. Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, randomized, double-blind, active (oseltamivir)-controlled study to assess the safety, pharmacokinetics, and efficacy of baloxavir marboxil in otherwise healthy pediatric patients 1 to <12 years of age with influenza-like symptoms: 2018-002169-21, CP40563. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002169-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002169-21</a> | A1              |
| 11                          | 2018-001416-30 | EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of baloxavir marboxil in combination with standard-of-care neuraminidase inhibitor in hospitalized patients with severe influenza: 2018-001416-30, CP40617. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30</a>   | A2              |
| 12                          | 2018-002154-70 | EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, single-arm, open-label study to assess the safety, pharmacokinetics, and efficacy of baloxavir marboxil in otherwise healthy pediatric patients from birth to less than 1 year with influenza-like symptoms: 2018-002154-70,   | A1              |

| #   | ID                     | Quelle  | Ausschlussgrund |
|---|------------------------|---|-----------------|
|   |                        | CP40559. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002154-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002154-70</a>   |                 |
| 13  | 2018-004056-37         | EudraCT, F. Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase IIIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical efficacy study of baloxavir marboxil for the reduction of direct transmission of influenza from otherwise healthy patients to household contacts: 2018-004056-37, MV40618. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004056-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004056-37</a> | A6              |
| International Clinical Trials Registry Platform |                        |   |                 |
| 14  | NCT04327791            | International Clinical Trials Registry Platform. Bassett Healthcare. COmbination Therapy With Baloxavir and Oseltamavir 1 for Hospitalized Patients With Influenza (The COMBO Trial 1): NCT04327791. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04327791">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04327791</a> .   | A1              |
| 15  | EUCTR2018-001416-30-DE | International Clinical Trials Registry Platform. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil in Combination with Standard of Care Neuraminidase Inhibitor in Hospitalized Patients with Severe Influenza: EUCTR2018-001416-30-DE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30</a> .  | A2              |
| 16  | PER-044-18             | International Clinical Trials Registry Platform. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BALOXAVIR MARBOXIL IN COMBINATION WITH STANDARD-OF-CARE NEURAMINIDASE INHIBITOR IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH SEVERE INFLUENZA: PER-044-18. URL: <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=044-18">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=044-18</a> .  | A2              |
| 17  | JPRN-JapicCTI-184205   | International Clinical Trials Registry Platform. F. Hoffmann-La Roche, Ltd. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of baloxavir marboxil in combination with standard-of-care neuraminidase inhibitor in hospitalized patients with severe influenza: JPRN-JapicCTI-184205. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184205">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184205</a> .  | A1              |
| 18  | NCT03684044            | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess Efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil In Combination With Standard-of-Care Neuraminidase Inhibitor In Hospitalized Participants With Severe Influenza: NCT03684044. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03684044">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03684044</a> .  | A1              |
| 19  | NCT03969212            | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Efficacy of Baloxavir Marboxil Versus Placebo to Reduce Onward Transmission of Influenza A or B in Households: NCT03969212. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03969212">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03969212</a> .  | A6              |

| #  | ID                   | Quelle  | Ausschlussgrund |
|----|----------------------|---|-----------------|
| 20 | NCT03959332          | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Baloxavir Marboxil in Healthy Chinese Participants: NCT03959332. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03959332">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03959332</a> .  | A5              |
| 21 | NCT03653364          | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants From Birth to < 1 Year With Influenza-Like Symptoms: NCT03653364. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03653364">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03653364</a> .   | A1              |
| 22 | NCT03629184          | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants With Influenza-Like Symptoms: NCT03629184. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03629184">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03629184</a> .  | A1              |
| 23 | JPRN-jRCT1051180014  | International Clinical Trials Registry Platform. Kato Kentaro. Randomized study comparing Baloxavir Marboxil to Peramivir in pediatric patients with Influenza: JPRN-jRCT1051180014. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1051180014">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1051180014</a> .   | A1              |
| 24 | JPRN-UMIN000034870   | International Clinical Trials Registry Platform. Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute. Department of Pediatrics. Double-blind Randomized study comparing Baloxavir Marboxil to Peramivir in pediatric patients with Influenza: JPRN-UMIN000034870. URL: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039755">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039755</a> . | A1              |
| 25 | JPRN-UMIN000035028   | International Clinical Trials Registry Platform. Kyoto Chubu Medical Center Department of Pediatrics. Effect and safety of Baloxavir Marboxil in children with influenza: multicenter randomized controlled study: JPRN-UMIN000035028. URL: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039927">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039927</a> .                                   | A6              |
| 26 | JPRN-jRCTs071200034  | International Clinical Trials Registry Platform. Mukae Hiroshi. A randomized, controlled study of baloxavir marboxil compared with oseltamivir in patients with influenza virus infection aged 75 years and older: JPRN-jRCTs071200034. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071200034">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071200034</a> .  | A6              |
| 27 | KCT0003535           | International Clinical Trials Registry Platform. Roche Korea. Baloxavir marboxil phase I trial for Korean healthy male volunteers: KCT0003535. URL: <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14145">http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14145</a> .   | A5              |
| 28 | CTRI/2019/12/022490  | International Clinical Trials Registry Platform. Roche Products India Private Limited. A clinical study to see effect of Baloxavir Marboxil drug to reduce spreading of Influenza to other healthy individuals staying same house: CTRI/2019/12/022490. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34936">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34936</a> .  | A6              |
| 29 | JPRN-JapicCTI-194577 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. A Open-label Study of Baloxavir Marboxil Granules in Otherwise Healthy Pediatric Patients With Influenza: JPRN-JapicCTI-194577. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194577">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194577</a> .  | A5              |

| #  | ID                   | Quelle  | Ausschlussgrund |
|----|----------------------|---|-----------------|
| 30 | JPRN-JapicCTI-173811 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. A Open-label Study of S-033188 Granules in Otherwise Healthy Pediatric Patients With Influenza: JPRN-JapicCTI-173811. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173811">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173811</a> .  | A5              |
| 31 | JPRN-JapicCTI-163417 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. An Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of S-033188 after Administration of a Single Dose to Otherwise Healthy Pediatric Patients Aged 6 Months to < 12 Years with Influenza: JPRN-JapicCTI-163417. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163417">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163417</a> . | A5              |
| 32 | JPRN-UMIN000038155   | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Comparison on the prevention of household influenza infection between baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors using health insurance claims database -2018/2019 influenza season-: JPRN-UMIN000038155. URL: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043498">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043498</a> .                                       | A5              |
| 33 | JPRN-UMIN000038159   | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Comparison on the prevention of severe influenza between baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors using health insurance claims database -2018/2019 influenza season-: JPRN-UMIN000038159. URL: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043500">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043500</a> .  | A5              |
| 34 | JPRN-UMIN000041452   | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Estimation of cost value based on the convenience of an anti-influenza agent baloxavir marboxil: JPRN-UMIN000041452. URL: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046899">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046899</a> .   | A5              |
| 35 |                      | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Study to confirm the efficacy of baloxavir marboxil versus placebo in the prevention of influenza virus infection: JPRN-JapicCTI-184180. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184180">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184180</a> .   | A1              |
| 36 | JPRN-JapicCTI-183882 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Xofluza PMS: JPRN-JapicCTI-183882. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183882">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183882</a> .   | A5              |
| 37 | ISRCTN74587134       | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi Ltd. A study to see how 14C-S-033188 is taken up, broken down and removed from the body: ISRCTN74587134. URL: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN74587134">http://isrctn.com/ISRCTN74587134</a> .   | A5              |
| 38 | ChiCTR2000029548     | International Clinical Trials Registry Platform. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients: ChiCTR2000029548. URL: <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49015">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49015</a> .                    | A1              |
| 39 | ChiCTR2000029544     | International Clinical Trials Registry Platform. The First Hospital Affiliated to Zhejiang University's Medical School. A randomized controlled trial for the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil,  | A1              |

| #  | ID          | Quelle   | Ausschlussgrund |
|----|-------------|--|-----------------|
|    |             | Favipiravir tablets in novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients who are still positive on virus detection under the current antiviral therapy: ChiCTR2000029544. URL: <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49013">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49013</a> . |                 |
| 40 | NCT04141930 | International Clinical Trials Registry Platform. University of Washington. Pilot of Cohort of Households for Influenza Monitoring and Evaluation in Seattle: NCT04141930. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141930">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141930</a> .           | A5              |
| 41 | NCT04141917 | International Clinical Trials Registry Platform. University of Washington. Test-and-treat for Influenza in Homeless Shelters: NCT04141917. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141917">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141917</a> .  | A1              |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JapicCTI-153090 (1518T0821)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--------------------|---|--|
| <b>Studienziel</b> |   |  |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><b>Ziel:</b><br/>Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Einzeldosen von Baloxavir marboxil (Kurzform Baloxavir; S-033188; 10, 20 und 40 mg) mit Placebo zur Behandlung der Influenza im primären und nachrangig in sekundären Wirksamkeitsendpunkten. Weiterhin sollten die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden, sowie pharmakokinetische Fragestellungen geklärt werden.</p> <p><b>Primäres Studienziel:</b><br/>Das primäre Studienziel war die Analyse der Wirksamkeit von Baloxavir (10, 20 und 40 mg) im Vergleich zu Placebo gemessen an der Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS).</p> <p><b>Fragestellung:</b><br/>In welcher Dosierung ist Baloxavir gemessen an der Wirksamkeit gegenüber Placebo geeignet zur Behandlung der Influenza?</p> <p><b>Statistische Hypothese:</b><br/>Primärer Endpunkt: Für die Nullhypothese, dass das Hazard Ratio 1 ist, wird ein zweiseitiger P-Wert berechnet.<br/>Im Rahmen der Testung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn der zweiseitige, mittels der Methode nach Hommel adjustierte, P-Wert kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05 ist.</p> |
| <b>Methoden</b>    |   |  |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, verblindete, Doppel-Dummy-Studie mit paralleler Gruppenzuteilung</p> <p><b>Allokation:</b> randomisiert nach der Minimierungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zuteilungsverhältnis 1 : 1 : 1 : 1 zu Baloxavir 10 mg, 20 mg, 40 mg (oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Placebo</li> </ul> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 22 Tage</p> <p><b>Studienphasen und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1-tägige Behandlungsphase</li> <li>21-tägige Nachbeobachtungsphase</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <b>Design:</b> parallel, Placebo-kontrolliert<br><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch<br><b>Phase:</b> 2  |
| 3b                | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Zum Originalprotokoll vom 20. Oktober 2015 gab es keine Protokolländerungen.  |
| 4                 | Probanden / Patienten   |   |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten  | <b>Einschlusskriterien</b><br>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fähigkeit, schriftliche Teilnahmeeinwilligung (Informed Consent) abzugeben sowie Studienplan zu verstehen und Prozeduren einzuhalten</li> <li>2. Männer oder Frauen im Alter von <math>\geq 20</math> bis <math>&lt; 65</math> Jahren zum Zeitpunkt der Erteilung des Informed Consent.</li> <li>3. Bestätigung der Influenza-Diagnose durch alle folgenden Punkte:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Positiver Influenza-Antigen Schnelltest mit Nasopharynx- oder Rachenabstrich</li> <li>b. Fieber <math>\geq 38</math> °C (axillar) und</li> <li>c. Mindestens eines der folgenden allgemeinen oder respiratorischen mit Influenza assoziierten Symptome mit einer Schwere von mäßig oder mehr:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– Allgemeine Symptome: Kopfschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost, Schmerzen oder Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit</li> <li>– Respiratorische Symptome: Husten, Halsschmerzen, nasale Kongestion</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>4. Zeit zwischen Beginn der Symptome und den Voruntersuchungen (Screening) <math>\leq 48</math> h, definiert als:               <ol style="list-style-type: none"> <li>d. Zeitpunkt des ersten Anstiegs der Körpertemperatur (Anstieg von mindestens 1° C gegenüber der normalen Körpertemperatur)</li> <li>e. Zeitpunkt zu dem erstmals mindestens ein allgemeines oder respiratorisches Symptom auftrat</li> </ol> </li> <li>5. Patienten, die bereit waren, über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der ersten Gabe der Prüfsubstanz gemäß der Unterweisung durch den Prüfarzt/Zweitprüfer eine angemessene Verhütungsmethode zu verwenden.</li> </ol><br><b>Ausschlusskriterien</b><br>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notwendigkeit einer stationären Behandlung aufgrund der Influenzainfektion</li> <li>2. Vorliegen eines der folgenden Risiken               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Schwangerschaft oder innerhalb von zwei Wochen nach der Geburt</li> <li>b. Bewohner einer Langzeitpflegeeinrichtung (z. B. Altenheime, Pflegeheime)</li> <li>c. Chronische respiratorische Erkrankung inkl. Astma bronchiale</li> <li>d. Neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, einschließlich Erkrankungen des Gehirns, des</li> </ol> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Rückenmarks, peripherer Nerven und der Muskulatur (z. B. Zerebralparese, Epilepsie [Krampfanfälle], Schlaganfall, geistige Behinderung, mittlere bis schwere Entwicklungsverzögerung, Muskeldystrophie oder Rückenmarksverletzung)</p> <p>e. Herzerkrankungen, ausgenommen Bluthochdruck ohne andere herzbedingte Symptome</p> <p>f. Blutkrankheiten</p> <p>g. Endokrine Erkrankungen inkl. Diabetes mellitus</p> <p>h. Nierenerkrankungen</p> <p>i. Lebererkrankungen</p> <p>j. Metabolische Störungen</p> <p>k. Geschwächtes Immunsystem (inkl. als Folge einer immunsuppressiven Therapie oder Krebs oder einer HIV-Infektion)</p> <p>l. Morbide Adipositas (BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>* Basierend auf den Definitionen des Centres for Disease Control and Prevention (CDC) für Hochrisikopatienten (<a href="http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm">http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm</a>)</p> <p>3. Gleichzeitiger Infekt mit Bedarf für eine antimikrobielle Therapie mit Ausnahme von Hauterkrankungen</p> <p>4. Einnahme von Peramivir, Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir, Rimantadin, Umifenovir oder Amantadine innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung</p> <p>5. Stillen oder positiver Schwangerschaftstest bei der Voruntersuchung. Bei Zutreffen von a oder b (siehe unten) war ein Schwangerschaftstest nicht erforderlich</p> <p>a. Postmenopause (definiert als Ausbleiben der regelmäßigen Menstruationsperiode für <math>\geq 2</math> Jahre bestätigt durch einen FSH-Hormontest)</p> <p>b. Sterilität aufgrund von Hysterektomie, bilaterale Ovariectomie oder Tubenligatur</p> <p>6. Schwere Grunderkrankung</p> <p>7. Einnahme einer Prüfsubstanz innerhalb von 90 Tagen vor dem Einschluss</p> <p>8. Vorhergehende Einnahme von Baloxavir</p> <p>9. Nach Ansicht des Prüfarztes/Zweitprüfers nicht geeignet</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | 72 Studienzentren in Japan   |
| <b>5</b>          | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Einzeldosis Baloxavir (10, 20 oder 40 mg) oder Placebo an Tag 1 (unabhängig von Mahlzeiten) bestehend aus insgesamt 3 Tabletten einer Kombination aus Baloxavir Tabletten und Placebo</p> <p><b>Wirkstoff INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baloxavir, 10 mg Tabletten</li> <li>• Baloxavir, 20 mg Tabletten</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo angepasst an Baloxavir 10 mg und 20 mg Tabletten</li> </ul> <p><u>Baloxavir 10 mg-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: 1 x 10 mg Baloxavir plus 2 x Placebo zu 20 mg Baloxavir</li> </ul> <p><u>Baloxavir 20 mg-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: 1 x 20 mg Baloxavir plus 1 x Placebo zu 10 mg</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Baloxavir und 1 x Placebo zu 20 mg Baloxavir</p> <p><u>Baloxavir 40 mg-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: 2 x 20 mg Baloxavir plus 1 x Placebo zu 10 mg Baloxavir</li> </ul> <p><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: 1 x Placebo zu 10 mg Baloxavir und 2 x Placebo zu 20 mg Baloxavir</li> </ul> <p><b>Nicht-zulässige Begleitmedikationen</b></p> <p>Begleitmedikationen oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Visite 1 (Tag 1) bis Visite 7 (Tag 22) oder bis zur vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivirale Therapien</li> <li>• Antimikrobielle Medikamente und antimykotische Medikamente (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Antipyretika/Analgetika außer Acetaminophen (=Paracetamol) (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Antitussiva und Expektorantien</li> <li>• Kombipräparate gegen Erkältung</li> <li>• Antihistaminika (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Kortikosteroide (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Immunsuppressiva</li> <li>• Pflanzliche Arzneimittel oder Komplementärtherapien gegen Influenza</li> <li>• Medikamente, die mit CYP3A4 Inhibitoren oder Induktoren wechselwirken (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• P-Glykoprotein Inhibitoren oder Induktoren (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Aluminium- oder magnesiumhaltige Antazida, Eisenpräparate und kalziumhaltige Präparate (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel usw.) (nur an Tag 1/Visite 1, einschließlich der Zeit vor Medikamentengabe, untersagt)</li> <li>• Andere Prüfpräparate</li> </ul> <p>* keine Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und keine inhalativen Therapien</p> |
| 6                 | Zielkriterien  |  |
| 6a                | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS_indiv)</li> <li>• Änderung des Symptom-Gesamtscores zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert (CBCSS)</li> <li>• Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)</li> <li>• Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit normaler Körpertemperatur (PPNT)</li> <li>• Körpertemperatur zu jedem Zeitpunkt (BTTP)</li> <li>• Zeit bis zur Wiederherstellung des vor der Influenza bestehenden Gesundheitszustandes (TTPH)</li> <li>• Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IIRC)</li> <li>• Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter</li> <li>• Änderung von Virustiter gegenüber dem Ausgangswert (CBVT)</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Virusmenge gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Änderungen im EQ-5D-5L/EQ-5D-VAS gegenüber Ausgangswert</li> <li>• Innerhäusliche Infektionsrate (exploratorisch)</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren UE</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• EKG</li> <li>• Laborparameter</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetischer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmawerte von S-033447</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 planmäßige Visiten an Tag 1-3, Tag 6, Tag 9, Tag 15, Tag 22 bzw. zum Studienende</li> </ul> <p><u>Screening-Visite (Tag 1):</u></p> <p>Vor der Medikamentengabe: Influenza-Schnelltest, Körpergröße und -gewicht, Schwangerschaftstest, Vitalzeichen, EKG, Influenza-Antikörpertiter im Serum, Routine-Laborwerte, Nasopharynx-/Rachenabstrich, immunologische Tests, Prüfung auf innerhäusliche Infektionen</p> <p>Nach der Medikamentengabe: körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, EQ-5D-5L/EQ-5D-VAS, Blutproben</p> <p><u>Durch den Patienten an den Tagen 1-14 selbst erhoben/gemessen und ins ePRO eingetragen wurden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpertemperatur (axillar) viermal täglich (morgens, mittags, nachmittags, abends) an Tag 1-3 und dann zweimal täglich (morgens, abends) an Tag 4-14</li> <li>• Schwere der 7 Influenza-Symptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit) zweimal täglich an Tag 1-9 und einmal täglich an Tag 10-14</li> <li>• Alltagsaktivitäten einmal täglich (abends) an Tag 1-14</li> </ul> <p>Der Patient dokumentierte die Ergebnisse in den fest vorgeschriebenen Zeitfenstern in ePRO. ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><u>Erhebung durch den Prüfarzt oder das Pflegepersonal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Untersuchung, Vitalzeichen bei jeder Visite</li> <li>• EKG bei den Visiten 1, 2 und 7</li> <li>• Serum-Antikörpertest bei Visite 1 und 7</li> <li>• Nasopharynx-/Rachenabstriche bei den Visiten 1, 2, 4 und 5; bei Visite 3 nur wenn es die äußeren Umstände erlaubten; bei Visite 6 nur bei andauernder Influenza-Symptomatik</li> <li>• EQ-5D-5L bei den Visiten 1, 2 und 4-6; das Datum der Erhebung wurde ins ePRO eingetragen</li> <li>• Routine-Laborwerte bei den Visiten 1, 4 und 6</li> <li>• Schwangerschaftstest bei Visite 1 und 7</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interview zu innerhäuslichen Infektionen bei Visite 1 und 5</li> <li>• Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Baloxavir bei den Visiten 2 und 4 sowie wenn möglich 0,5 h und 4 h n nach Einnahme des Medikaments bei den Visiten 1, 3 und 6</li> <li>• Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Baloxavir und für PK-Analysen in einer Teilpopulation (ca. 30 Patienten) viermal täglich bei Visite 1 und einmal täglich bei allen folgenden Visiten</li> </ul>  |
| 6b                | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | Nicht zutreffend  |
| 7                 | Fallzahl  |   |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <p>Die Fallzahl betrug 400 Patienten (100 Patienten je Behandlungsgruppe; maximal insgesamt 150 Frauen im gebärfähigen Alter) und wurde mithilfe der Monte-Carlo- (MC-) Simulation ermittelt.</p> <p>Basierend auf der Annahme, dass die Zeit bis zur Linderung der Symptome einer exponentiellen Verteilung erfolgt, ergaben 10.000 Durchläufe der MC-Simulation, dass 99 Patienten pro Gruppe ausreichen, um mit einer Power von 80 % in der Cox-Regression mit einem Signifikanzniveau von 5 % und einem Follow-up von 336 Stunden (14 Tage) einen Unterschied nachzuweisen.</p> |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Es war keine Zwischenanalyse geplant.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Ansicht des Prüfarztes bei schweren oder nicht tolerierbaren UE</li> <li>• Verschlimmerung der Influenza aufgrund schwacher Reaktion auf die Studienmedikation</li> <li>• Wunsch des Patienten</li> <li>• Verlust beim Follow-up</li> <li>• Abnormale Leberfunktionswerte</li> <li>• Andere Gründe</li> </ul>   |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |   |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | <p>Die stochastische Minimierungsmethode wurde angewandt.</p> <p>Ein IWRS wurde eingesetzt, um Patienten, die zuvor nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugeordnet wurden, eine Nummer zuzuordnen.</p>   |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | <p>Die Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 : 1 : 1 zu Baloxavir 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte nach der stochastischen Minimierungsmethode stratifiziert nach den Faktoren Symptom-Gesamtscore zu Beginn (<math>\leq 11</math> oder <math>\geq 12</math>) und Raucherstatus (Raucher oder Nicht-Raucher). Auf eine ausgewogene Verteilung der Patienten (Unterschied zwischen den Gruppen <math>&lt; 3</math>) wurde geachtet.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Der Randomisierungskode wurde von der Person, die für die Medikamentenzuteilung verantwortlich war, aufbewahrt und den an der Studie beteiligten Personen nicht mitgeteilt.   |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Vorbereitung und Durchführung der Randomisierung erfolgten durch den Leiter des Registrierungsentrums.  |
| 11                | Verblindung   |   |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | JapicCTI-153090 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase 2 Studie.<br>Alle Studienbeteiligten waren bis zum Database Lock verblindet.<br>Der Randomisierungsplan wurde vertraulich behandelt und war bis zur Aufhebung der Verblindung für niemanden zugänglich, mit Ausnahme von Personen, die Zugang benötigten, um Registrierungsdienste (IWRS), die Medikamentenversorgung oder virale Analysen durchzuführen.<br>Eine Entblindung durfte nur in Notfällen, bei Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin oder Auftreten von UE, für deren adäquate Behandlung die Kenntnis der Studienmedikation relevant war, erfolgen.<br>Die Entblindung der Studie erfolgte nachdem alle Studiendaten erhoben und UE bewertet und kodiert worden waren und das Datenmanagementsystem für Eingaben gesperrt war (Database Lock). |
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Die Studie hatte ein Doppel-Dummy-Design mit Placebo in Aussehen, Kennzeichnung, Verpackung, Etikettierung Form und Geruch angepasst an Baloxavir. Die für die Zuteilung der Medikation verantwortliche Person überprüfte, dass Verum und Placebo nicht unterschieden werden konnten.   |
| 12                | Statistische Methoden   |   |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <b>Populationen</b><br><b>Intention to treat infected (ITTI)-Population</b><br>Zur ITTI Population zählten alle Patienten, bei denen die Diagnose der Influenza über einen Influenza-Schnelltest bestätigt wurde und die das Studienmedikament erhalten hatten. Die Analyse der ITTI erfolgte nach durch Randomisierung zugewiesener Behandlung.<br><b>Per Protocol Set (PPS)-Population</b>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Die PPS Population umfasst Patienten der ITTI, die keine der folgenden Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien</li> <li>• Verletzung des Studienprotokolls</li> <li>• Inadäquates Follow-up</li> </ul> <p><b>Sicherheitspopulation</b></p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert und nicht nach der zugeordneten Behandlung.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Die primäre und sekundäre Auswertung des primären Endpunkts „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)“ basierte auf der ITTI-Population.</p> <p>Für die primäre Auswertung wurden mittels COX-Regression mit TTAS als Responsevariable, Behandlungsgruppe als fester Effekt und den Faktoren Symptom-Gesamtscore und Raucherstatus zu Beginn als Kovariate die Hazard Ratio der Baloxavir-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowie das zugehörige 95 % Konfidenzintervall und der p-Wert bestimmt. Der p-Wert wurde nach der Hommel-Methode angepasst.</p> <p>Zusätzlich wurde für die primäre Auswertung des primären Endpunkts eine Sensitivitätsanalyse basierend auf der PPS-Population durchgeführt.</p> <p>Für die sekundäre Analyse erfolgte ein Vergleich jeder Baloxavir-Gruppe mit der Placebo-Gruppe mithilfe des stratifizierten Wilcoxon Tests mit TTAS als Responsevariable und den Faktoren Symptom-Gesamtscore und Raucherstatus zu Beginn als Stratifizierungsfaktoren. Des Weiteren wurden für jede Gruppe die Kaplan-Meier-Schätzer erstellt sowie die mediane TTAS und das 95 % Konfidenzintervall berechnet. Die Greenwood-Formel wurde zur Bestimmung des 95 % Konfidenzintervalls verwendet.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen beruhten auf einem Vergleich der sekundären Endpunkte der Baloxavir-Gruppen und der Placebo-Gruppe.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte basierten ausschließlich auf der ITTI-Population.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <p>Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach Organsystemen und Einzelereignissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) klassifiziert. In einer zusammenfassenden Statistik werden Beginn, Schwere und Outcome nach Organsystemen präsentiert. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingtem UE, anderen behandlungsbedingten schweren UE und UE die zum Studienabbruch führten sowie Todesfälle wurde für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Mithilfe der Clopper-Pearson-Methode wurden die Inzidenzen und die zugehörigen 95 % Konfidenzintervalle berechnet.</p> |

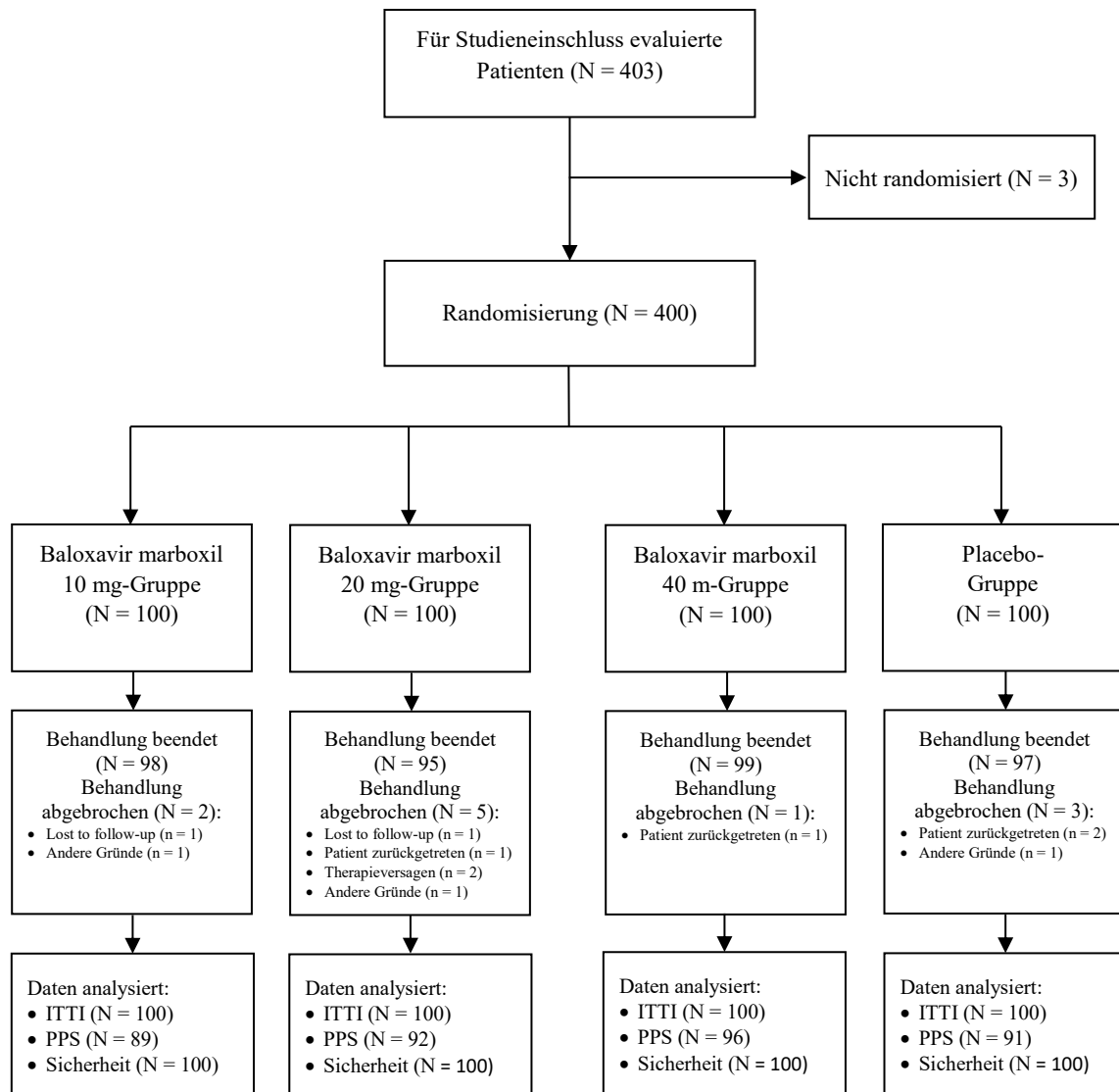


| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                 | <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Der primäre Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)“ wurde für folgende Subgruppen analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenzavirus-Subtyp zu Beginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ A/H1N1pdm</li> <li>○ A/H3N2</li> <li>○ B</li> </ul> </li> <li>• Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 11</li> <li>○ ≥ 12</li> </ul> </li> <li>• Raucherstatus zu Beginn. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Raucher</li> <li>○ Nicht-Raucher</li> </ul> </li> <li>• KG zu Beginn <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 45 kg</li> <li>○ ≥ 45 kg</li> </ul> </li> <li>• Nahrungsaufnahme in Relation zur Medikamenteneinnahme: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 4 h vorher oder &gt;4 h nachher</li> <li>○ 2-4 h vorher oder 2-4 h nachher*</li> <li>○ &lt; 2 h vorher oder &lt; 2 h nachher*</li> </ul> </li> </ul> <p>*zusätzlich, nach Entblindung geplante Analysen</p> |
| <b>Resultate</b>  |   |   |
| 13                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | <p>In die Studie eingeschlossen:<br/> N = 403, Randomisiert: N = 400:<br/> Baloxavir 10 mg-Gruppe: N = 100<br/> Baloxavir 20 mg-Gruppe: N = 100<br/> Baloxavir 40 mg-Gruppe: N = 100<br/> Placebo-Gruppe: N = 100</p> <p>Behandlung beendet: N = 389<br/> Baloxavir 10 mg-Gruppe: N = 98<br/> Baloxavir 20 mg-Gruppe: N = 95<br/> Baloxavir 40 mg-Gruppe: N = 99<br/> Placebo-Gruppe: N = 97</p> <p>ITTI: N = 400<br/> Baloxavir 10 mg-Gruppe: N = 100<br/> Baloxavir 20 mg-Gruppe: N = 100<br/> Baloxavir 40 mg-Gruppe: N = 100<br/> Placebo-Gruppe: N = 100</p> <p>PPS: N = 368<br/> Baloxavir 10 mg-Gruppe: N = 89<br/> Baloxavir 20 mg-Gruppe: N = 92<br/> Baloxavir 40 mg-Gruppe: N = 96<br/> Placebo-Gruppe: N = 91</p> <p>Sicherheitspopulation: N = 400<br/> Baloxavir 10 mg-Gruppe: N = 100<br/> Baloxavir 20 mg-Gruppe: N = 100<br/> Baloxavir 40 mg-Gruppe: N = 100<br/> Placebo-Gruppe: N = 100</p>   |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|------------------------------|--|--|
| <b>13a</b>                   | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Anzahl der randomisierten Patienten<br>Baloxavir 10 mg: N = 100<br>Baloxavir 20 mg: N = 100<br>Baloxavir 40 mg: N = 100<br>Placebo: N = 100<br>b) Anzahl der behandelten Patienten (Sicherheitspopulation)<br>Baloxavir 10 mg: N = 100<br>Baloxavir 20 mg: N = 100<br>Baloxavir 40 mg: N = 100<br>Placebo: N = 100<br>c) Anzahl der ausgewerteten Patienten/primärer Endpunkt (ITTI)<br>Baloxavir 10 mg: N = 100<br>Baloxavir 20 mg: N = 100<br>Baloxavir 40 mg: N = 100<br>Placebo: N = 100  |
| <b>13b</b>                   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | Insgesamt 11 Patienten haben die Behandlung abgebrochen:<br>Baloxavir 10 mg-Gruppe:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost to follow-up (n = 1)</li> <li>• Andere Gründe (n = 2)</li> </ul> Baloxavir 20 mg-Gruppe:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient zurückgetreten (n = 1)</li> <li>• Lost to follow-up (n = 1)</li> <li>• Therapieversagen (n = 2)</li> <li>• Andere Gründe (n = 1)</li> </ul> Baloxavir 40 mg-Gruppe:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient zurückgetreten (n = 1)</li> </ul> Placebo-Gruppe:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient zurückgetreten (n = 2)</li> <li>• Andere Gründe (n = 1)</li> </ul> |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung   | Studienbeginn (erster Patient randomisiert): 02.12.2015<br>Studienende (letzter Patient abgeschlossen): 02.04.2016   |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie wurde wie geplant beendet.  |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |  |  |

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

Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie JapicCTI-153090



ITTI: Intention to treat infected, PPS: Per Protocol Set

Quelle: CSR Tabellen 14.1.1, 14.1.2.1

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAPSTONE-1 (NCT02954354, 1601T0831, TrialTroveID-276009)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><b>Ziel:</b><br/>Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Einzeldosis von Baloxavir marboxil (S-033188) mit Placebo oder Oseltamivir, 75 mg zweimal täglich über 5 Tage, zur Behandlung der Influenza bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im primären und nachrangig in sekundären Wirksamkeitsendpunkten. Weiterhin sollten die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden, sowie pharmakokinetische und gesundheitsökonomische Fragestellungen geklärt werden.</p> <p><b>Primäres Studienziel</b><br/>Das primäre Studienziel war die Analyse der Wirksamkeit von Baloxavir im Vergleich zu Placebo bei Patienten ab 12 Jahre gemessen an der Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS).</p> <p><b>Sekundäres Studienziel</b><br/>Vorrangiges sekundäres Studienziel war die Analyse der Wirksamkeit von Baloxavir im Vergleich zu Oseltamivir bei Patienten ab 20 Jahre gemessen an der Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS).</p> <p><b>Fragestellung</b><br/>Ist Baloxavir im Vergleich zu Oseltamivir und Placebo eine geeignete Therapie zur Behandlung der unkomplizierten Influenza bei Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen?</p> |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |   |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, verblindete, Doppel-Dummy-Studie mit paralleler Gruppenzuteilung</p> <p><b>Allokation:</b> randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zuteilungsverhältnis 2 : 2 : 1 zu Baloxavir (40 oder 80 mg, oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Oseltamivir (75 mg, BID, Tag 1-5) oder Placebo</li> <li>Zur Gewährleistung einer vergleichbaren Wirkstoffexposition erhielten Patienten mit einem KG &lt; 80 kg 40 mg Baloxavir und Patienten mit einem KG ≥ 80 kg 80 mg Baloxavir</li> </ul> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 22 Tage</p> <p><b>Studienphasen und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5-tägige Behandlungsphase</li> <li>17-tägige Nachbeobachtungsphase</li> </ul> <p><b>Design:</b> parallel, Placebo- und aktiv kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> 3</p>   |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn  | <p><b>Protokolländerungen</b><br/>Zum Originalprotokoll vom 05. August 2016 gab es zwei Protokolländerungen. Protokolländerung 1 vom 16.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   | (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung   | September 2016 erfolgte vor der Vorlage bei den Behörden (Japan, USA).<br><b>Protokolländerung 2 vom 31 Oktober 2016 (Auszug):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Grenzwertes des Körpergewichts für die 80 mg Dosis von Baloxavir von <math>\geq 100</math> kg auf <math>\geq 80</math> kg</li> <li>• Änderung der Allokation im Hinblick auf das KG von <math>&lt; 100</math> kg bzw. <math>\geq 100</math> kg zu <math>&lt; 80</math> kg bzw. <math>\geq 80</math> kg</li> </ul>   |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                              |  |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fähigkeit, schriftliche Teilnahmeeinwilligung (Informed Consent) abzugeben sowie Studienplan zu verstehen und Prozeduren einzuhalten Bei Jugendlichen wurde ein Informed Consent zur freiwilligen Teilnahme gemäß den lokalen Anforderungen eingeholt.</li> <li>2. Männer oder Frauen im Alter von <math>\geq 12</math> bis <math>\leq 64</math> Jahren zum Zeitpunkt der Erteilung des Informed Consent.</li> <li>3. Bestätigung der Influenza-Diagnose durch alle folgenden Punkte: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Fieber <math>\geq 38</math> °C (axillar) oder <math>&gt; 4</math> Stunden nach Einnahme eines Antipyretikums, falls dies eingenommen wurde</li> <li>b. Mindestens eines der folgenden mit Influenza assoziierten Symptome mit einer Schwere von mäßig oder mehr: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kopfschmerzen</li> <li>– Fieber oder Schüttelfrost</li> <li>– Muskel- oder Gelenkschmerzen</li> <li>– Müdigkeit</li> </ul> </li> <li>c. Mindestens eines der folgenden mit Influenza assoziierten respiratorischen Symptome mit einer Schwere von mäßig oder mehr: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Husten</li> <li>– Halsschmerzen</li> <li>– Nasale Kongestion</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>4. Zeit zwischen Beginn der Symptome und Voruntersuchungen (Screening) <math>\leq 48</math> h, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Zeitpunkt des ersten Anstiegs der Körpertemperatur (Anstieg von mindestens <math>1</math> °C gegenüber der normalen Körpertemperatur)</li> <li>b. Zeitpunkt zu dem erstmals mindestens ein respiratorisches Symptom auftrat</li> </ol> </li> <li>5. Frauen im gebärfähigen Alter, die bereit waren über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der ersten Gabe der Prüfsubstanz, eine hoch wirksame Verhütungsmaßnahme zu verwenden</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notwendigkeit einer stationären Behandlung aufgrund der Influenzainfektion</li> <li>2. Allergie gegenüber Oseltamivir/Tamiflu® (Patienten <math>&gt; 20</math> Jahre)</li> <li>3. Vorliegen eines der folgenden Risiken*:</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Schwangerschaft oder innerhalb von zwei Wochen nach der Geburt</li> <li>b. Bewohner einer Langzeitpflegeeinrichtung (z. B. Altenheime, Pflegeheime)</li> <li>c. Chronische respiratorische Erkrankung inkl. Asthma bronchiale</li> <li>d. Neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, einschließlich Erkrankungen des Gehirns, des Rückenmarks, peripherer Nerven und der Muskulatur (z. B. Zerebralparese, Epilepsie [Krampfanfälle], Schlaganfall, geistige Behinderung, mittlere bis schwere Entwicklungsverzögerung, Muskeldystrophie oder Rückenmarksverletzung)</li> <li>e. Herzerkrankungen (wie angeborene Herzerkrankungen, kongestive Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit), ausgenommen Bluthochdruck ohne andere herzbedingte Symptome</li> <li>f. Indigene Amerikaner und Ureinwohner Alaskas</li> <li>g. Blutkrankheiten (z. B. Sichelzellanämie)</li> <li>h. Endokrine Erkrankungen inkl. Diabetes mellitus</li> <li>i. Nierenerkrankungen</li> <li>j. Lebererkrankungen</li> <li>k. Metabolische Störungen</li> <li>l. Geschwächtes Immunsystem (inkl. als Folge einer immunsuppressiven Therapie oder Krebs oder einer HIV-Infektion)</li> <li>m. Morbide Adipositas (BMI <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p>* Basierend auf den Definitionen des Centres for Disease Control and Prevention (CDC) für Hochrisikopatienten (<a href="http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm">http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm</a>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4. Unvermögen, Tabletten oder Kapseln zu schlucken</li> <li>5. Vorhergehende Einnahme von Baloxavir</li> <li>6. KG &lt; 40 kg</li> <li>7. Exposition gegenüber eine Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung</li> <li>8. Stillen oder positiver Schwangerschaftstest bei der Voruntersuchung. Bei Zutreffen von a oder b (siehe unten) war ein Schwangerschaftstest nicht erforderlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Postmenopause (definiert als Ausbleiben der regelmäßigen Menstruationsperiode für <math>\geq</math> 2 Jahre bestätigt durch einen FSH-Hormontest)</li> <li>b. Sterilität aufgrund von Hysterektomie, bilaterale Ovariectomie oder Tubenligatur</li> </ul> </li> <li>9. Gleichzeitiger Infekt mit Bedarf für eine antimikrobielle und/oder antivirale Therapie zum Zeitpunkt der Voruntersuchung</li> <li>10. Einnahme von Peramivir, Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir, Rimantadin, Umifenovir oder Amantadine innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung</li> <li>11. Einnahme eines in der Prüfung befindlichen monoklonalen Antikörpers gegen eine Viruserkrankung innerhalb von einem Jahr vor der Voruntersuchung</li> <li>12. Schwere Grunderkrankung</li> <li>13. Kreatinin-Clearance <math>\leq</math> 60 mL/min (<math>\leq</math> 30 mL/min in Japan)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | 14. Fehlende Adhärenz nach Ansicht des Prüfarztes im Hinblick auf die Einhaltung der vorgeschriebenen Visiten, Selbstbewertungen und Interventionen.  |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | Sponsor: Shionogi & Co., Ltd. (Asien), Shionogi, Inc. (USA, Kanada), Shionogi Ltd. (Australien, Neuseeland, Südafrika)<br>Insgesamt 297 Studienzentren, davon 141 in Japan, 149 in den USA und 7 in Kanada (keine Rekrutierung in Kanada)   |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Einzeldosis Baloxavir (40 oder 80 mg) oder wiederholte Gabe von Oseltamivir (75 mg, BID, Tag 1-5) oder Placebo</p> <p><b>Wirkstoff INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir, 20 mg Tabletten</li> </ul> <p><b>Komparator INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oseltamivir, 75 mg Kapseln</li> <li>Placebo angepasst an Baloxavir, 20 mg Tabletten</li> <li>Placebo angepasst an Oseltamivir, 75 mg Kapseln</li> </ul> <p><b>Patienten 20 - 64 Jahre</b></p> <p><u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal 2 x 20 mg Baloxavir (&lt; 80 kg KG) oder 4 x 20 mg Baloxavir (≥ 80 kg KG), oral plus zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> <p><u>Oseltamivir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral plus zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral</li> </ul> <p><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Tabletten, oral plus zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> <p><b>Patienten 12 - 19 Jahre</b></p> <p><u>Baloxavir -Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal 2 x 20 mg Baloxavir (&lt; 80 kg KG) oder 4 x 20 mg Baloxavir (≥ 80 kg KG), oral</li> </ul> <p><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral</li> </ul> <p><b>Dauer der Behandlung:</b><br/>Patienten 20–64 Jahre alt: 5 Tage<br/>Patienten 12–19 Jahre alt: 1 Tag</p> <p><b>Nichtzulässige Begleitmedikationen</b><br/>Begleitmedikationen oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Visite 1 (Tag 1) bis Visite 7 (Tag 22) oder bis zur vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemische antivirale Therapien</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimikrobielle Medikamente (Ausnahme: Behandlung von Komplikationen der Influenza, die vermutlich auf einer bakteriellen Infektion beruhen) und antimykotische Medikamente (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Antipyretika/Analgetika außer Acetaminophen (=Paracetamol)</li> <li>• Antitussiva und Expektorantien</li> <li>• Kombipräparate gegen Erkältung</li> <li>• Antihistaminika (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Kortikosteroide (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>• Immunsuppressiva</li> <li>• Pflanzliche Arzneimittel oder Komplementärtherapien gegen Influenza</li> <li>• Andere Prüfpräparate</li> </ul> <p>* keine Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und keine inhalativen Therapien</p>  |
| <b>6</b>          | Zielkriterien  |   |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Besserung der vier systemischen Influenza-Symptome (TTAS_4sys)</li> <li>• Zeit bis zur Besserung der drei respiratorischen Symptome (TTAS_3res)</li> <li>• Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS_indiv)</li> <li>• Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome) (TTIS)</li> <li>• Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)</li> <li>• Zeit bis zur Wiederherstellung des vor der Influenza bestehenden Gesundheitszustandes (TTPH)</li> <li>• Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA)</li> <li>• Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit normaler Körpertemperatur (PPNT)</li> <li>• Körpertemperatur zu jedem Zeitpunkt (BTTP)</li> <li>• Änderung des Symptom-Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt (CBCSS)</li> <li>• Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IIRC)</li> <li>• Notwendigkeit einer systemischen Antibiose für Sekundärinfektionen (RSAI)</li> <li>• Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)</li> <li>• Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR (TTCVSR)</li> <li>• Änderung von Virustiter und Virus-RNA zu jedem Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert (CBVTR)</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem positiven Influenza-Virustiter zu jedem Zeitpunkt</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer positiven RT-PCR zu jedem Zeitpunkt</li> <li>• Fläche unter der Kurve, angepasst an die Ausgangswerte des Virustiters und der Menge Virus-RNA (RT-PCR)</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einem positiven Influenza-Virustiter (Einheit %)</li> <li>• Verhältnis der Serum-Antikörpertiter gegen das Influenavirus an 15. Tag vs. Tag 1</li> <li>• Innerhäusliche Infektionsrate (nur in Japan)</li> </ul> <p><b>Andere Auswertungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum-Antikörpertiter</li> <li>• Polymorphe und unter Behandlung auftretende Aminosäuresubstitutionen im PA Gen</li> <li>• Ansprechen auf das Medikament von Patienten mit auswertbarem Virustiter</li> <li>• Gesundheitsökonomie mittels EQ-5D-5L/EQ-5D-VAS und WP-Fragebogen</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren UE</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• EKG</li> <li>• Laborparameter</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetischer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmawerte von S-033447</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 planmäßige Visiten an Tag 1-3, Tag 5, Tag 9, Tag 15, Tag 22 bzw. zum Studienende</li> <li>• 2 optionale Visiten an Tag 4 (opV1) und Tag 6 (opV2)</li> </ul> <p><u>Screening-Visite (Tag 1):</u></p> <p>Vor der Medikamentengabe: Influenza-Schnelltest, Körpergröße, KG, Schwangerschaftstest, Immunologische Tests, Influenza-Antikörpertiter, Nasopharynx-/Rachenabstrich</p> <p>Unabhängig von der Medikamentengabe: Interview zum Lebensmittelkonsum</p> <p><u>Durch den Patienten an den Tagen 1-14 bzw. 1-22 (nur EQ-5D-5L) selbst erhoben/gemessen und ins elektronische Patiententagebuch eingetragen wurden:</u></p> <p>Die im Folgenden genannten Erhebungen erfolgten erstmals an Tag 1 vor der Medikamentengabe. Bei Einschluss in die Studie nach 18 h entfiel die Erhebung am Abend.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpertemperatur (axillar) an Tag 1 und viermal täglich (morgens, mittags, nachmittags, abends) bis Tag 3 und zweimal täglich (morgens, abends) an Tag 4-14</li> <li>• Schwere der 7 Influenza-Symptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit) an Tag 1 und zweimal täglich an Tag 2-9 und einmal täglich an Tag 10-14</li> <li>• Gesundheitszustand vor Auftreten der Influenza-Symptome an Tag 1</li> <li>• Gesundheitszustand mithilfe einer Skala von 0 (schlechtester Zustand) bis 10 (Normalzustand) einmal täglich (abends) an Tag 1-14</li> <li>• EQ-5D-5L zweimal täglich an Tag 1-9, einmal täglich an Tag</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>10-14 und an Tag 22; das Datum der Erhebung wurde ins ePRO eingetragen.</p> <p>ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><u>Erhebung durch den Prüfarzt oder das Pflegepersonal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza bedingte Komplikationen, Nasopharynx-/Rachenabstriche, Vitalzeichen, UE bei jeder Visite inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Symptombezogene körperliche Untersuchung bei den Visiten 2-6 inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Begleittherapien bei den Visiten 2-7 inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Ansprechen auf das Medikament bei den Visiten 2-4 inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Schwangerschaftstest bei den Visiten 1, 4 und 7</li> <li>• Routine-Laborwerte bei den Visiten 1, 4, 6 und 7</li> <li>• Influenza-Antikörpertest bei den Visiten 1 und 7</li> <li>• EKG bei den Visiten 1, 2 und 7</li> <li>• Körperliche Untersuchungen bei den Visite 1 und 7</li> <li>• Blutproben für PK-Analysen bei den Visiten 2 und 4 sowie wenn möglich 0,5 h und 4 h n nach Einnahme des Medikaments bei den Visiten 1, 3 und 6</li> <li>• WP-Fragebogen bei Visite 7 oder bei der frühesten Visite nach Besserung der Symptome</li> <li>• Interview zu innerhäuslichen Infektionen bei jeder Visite (nur in Japan)</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Änderungen   |
| 7                 | Fallzahl  |  |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | <p>Die Fallzahl für die Studie CAPSTONE-1 wurde auf Grundlage der Annahme einer medianen Differenz von 28 h in der Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS) zwischen der Baloxavir- und der Placebo-Gruppe in der Phase 2 Studie JapicCTI-153090 (1518T0821) berechnet, um eine Power von mindestens 90 % für die Wirksamkeitsanalyse zu gewährleisten und einen größeren Pool an Sicherheitsdaten zu generieren.</p> <p>Für die Studie CAPSTONE-1 wurde somit eine erforderliche Fallzahl für die ITTI von 968 berechnet (93 Patienten in der Altersgruppe der 12- bis 19-Jährigen und 875 in der Altersgruppe der 20 bis 64-Jährigen). Es wurde angenommen, dass die Rate der Patienten mit positiver RT-PCR 65 % beträgt.</p> <p>Daher betrug die Gesamtzahl der zu randomisierenden Patienten 1494 (144 Patienten in der Altersgruppe der 12 bis 19-Jährigen und 1350 in der Altersgruppe der 20- bis 64-Jährigen), um die erforderliche Fallzahl in der ITTI zu erhalten. Eine Änderung der Anzahl der zu randomisierenden Patienten war auf Grundlage des Protzentsatzes an Patienten mit positiver RT-PCR möglich.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | Geplant war, dass von den 1494 Patienten 636 Patienten der Baloxavir-Gruppe, 540 der Oseltamivir-Gruppe und 318 der Placebo-Gruppe zugewiesen werden sollten.   |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | In der Studie wurden keine Interims-Analysen und Datenüberwachungen geplant oder durchgeführt.<br><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Ansicht des Prüfarztes bei schweren oder nicht tolerierbaren UE</li> <li>• Wunsch des Patienten</li> <li>• Verlust beim Follow-up</li> <li>• Abnormale Leberfunktionswerte</li> <li>• Andere Gründe</li> </ul>                    |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |   |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Patienten der Altersgruppe 20–64 Jahre wurden im Zuteilungsverhältnis 2 : 2 : 1 zu Baloxavir, Oseltamivir oder Placebo randomisiert.<br>Patienten der Altersgruppe 12–19 Jahre wurden im Zuteilungsverhältnis 2 : 1 zu Baloxavir oder Placebo randomisiert.<br>Eine Interactive Response Technology (IRT) wurde eingesetzt, um Patienten, die zuvor nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugeordnet wurden, eine Nummer zuzuordnen. |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Die Randomisierung erfolgte in jeder Altersgruppe stratifiziert nach Region (Japan/Asien, Rest der Welt), KG des Patienten (< 80 kg, ≥ 80 kg) und Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie (≤ 11, ≥ 12).  |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Eine Interactive Response Technology (IRT) wurde zur zentralen Randomisierung der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation eingesetzt.   |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Arzneimittelkennungen wurden mithilfe der IRT nach einem Randomisierungsplan zugewiesen. Nur unverblindete Mitarbeiter des Auftragsforschungsinstituts oder Bevollmächtigte waren befugt, die Arzneimittelkennungen zu vergeben.  |
| 11                | Verblindung   |   |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen   | CAPSTONE-1 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase 3 Studie.<br>Alle Studienbeteiligten waren bis zum Database Lock verblindet.<br>Der Randomisierungsplan wurde vertraulich behandelt und war bis zur Aufhebung der Verblindung für niemanden zugänglich,   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   | beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>mit Ausnahme der Mitarbeiter der Medikamentenversorgung, dem klinischen IRT-Koordinator, dem IRT-Anbieter, dem unverblindeten Statistiker und Mitarbeitern der Arzneimittelsicherheit zur Meldung von Verdachtsfällen von unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUSARs) gemäß den lokalen Vorschriften.</p> <p>Eine Entblindung durfte nur in Notfällen, bei Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin oder Auftreten von UE, für deren adäquate Behandlung die Kenntnis der Studienmedikation relevant war, über die IRT erfolgen.</p> <p>Die Entblindung der Studie erfolgte nachdem alle Studiendaten erhoben und UE bewertet und kodiert worden waren und das Datenmanagementsystem für Eingaben gesperrt war (Database Lock).</p>   |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                      | CAPSTONE-1 ist eine randomisierte, verblindete Phase 3 Studie und hatte ein Doppel-Dummy-Design mit Placebo in Aussehen, Kennzeichnung und Verpackung angepasst an Baloxavir und Oseltamivir.  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden  |  |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien        | <p><b>Populationen</b></p> <p><b>Intention to treat infected (ITTI) -Population</b><br/>Zur ITTI Population zählten alle Patienten, bei denen die Diagnose der Influenza über eine RT-PCR an Tag 1 bestätigt wurde und die das Studienmedikament erhalten hatten. Die Analyse der ITTI erfolgte nach durch Randomisierung zugewiesener Behandlung.</p> <p><b>Per Protocol Set (PPS) -Population</b><br/>Die PPS Population umfasst Patienten der ITTI, die keine der folgenden Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignete Patienten</li> <li>• Nichteinhaltung der Behandlung (d.h. Adhärenz-Rate &lt; 60 %)</li> <li>• Inadäquates Follow-up (d.h. keine Daten zu Symptomen nach der Erstbehandlung)</li> <li>• Einnahme verbotener Medikamente</li> <li>• Falsche Behandlungszuteilung</li> </ul> <p><b>Sicherheitspopulation</b><br/>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert und nicht nach der zugeordneten Behandlung.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b><br/>Die primäre und sekundäre Analyse des primären Endpunkts „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)“ basierte auf der ITTI-Population.<br/>Für die primäre Analyse erfolgte ein Vergleich der TTAS der Baloxavir-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Patienten, die keine Besserung der Influenza-Symptome zeigten, wurden beim letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.</p> |

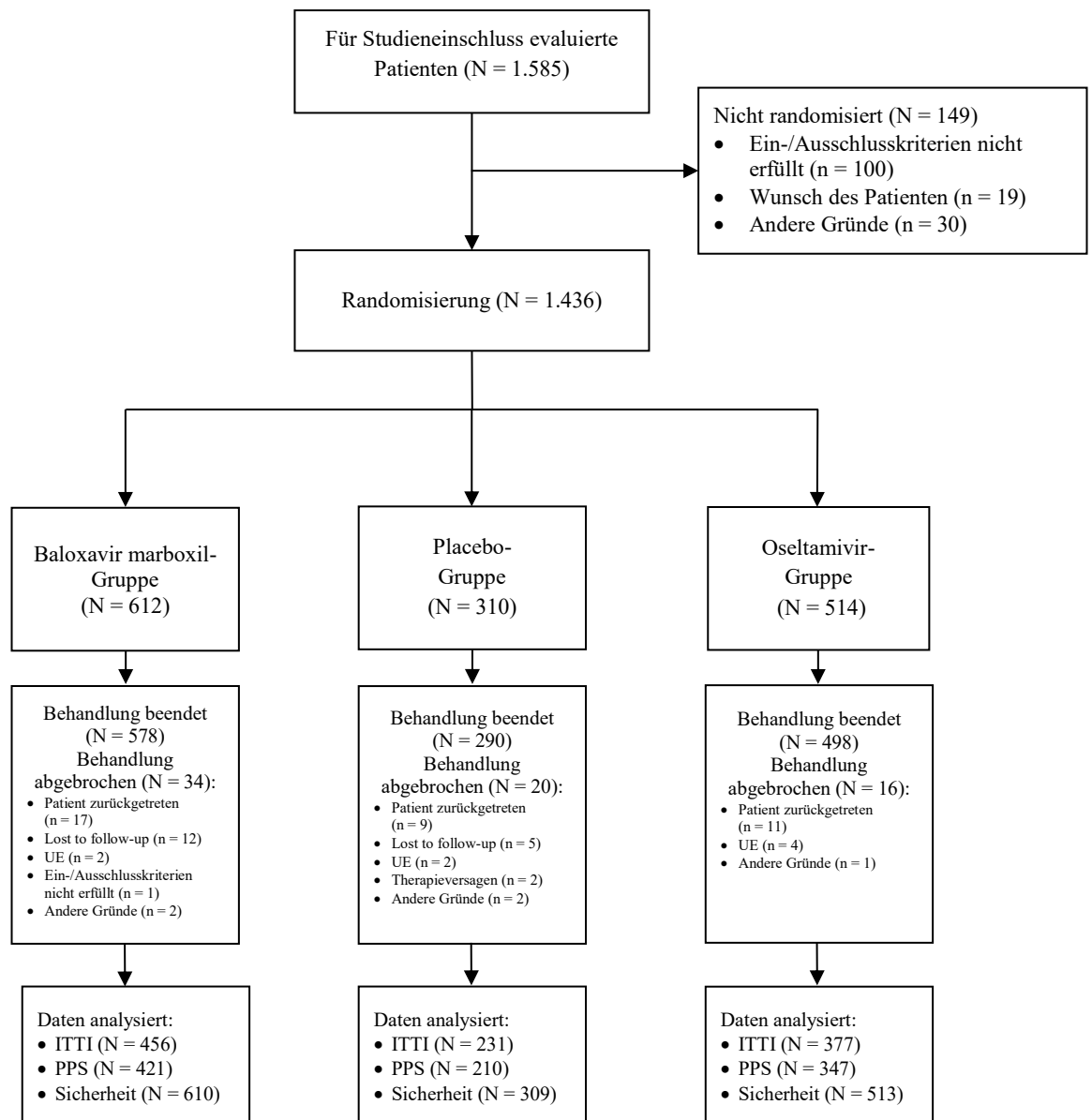
| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Für die sekundäre Analyse erfolgte ein Vergleich der TTAS von Patienten der Altersgruppe 20 bis 64 Jahre der Baloxavir-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe.</p> <p>Primäre und sekundäre Analyse wurden unter Verwendung des stratifizierten Peto-Prentice generalisierten Wilcoxon-Test mit Symptom-Gesamtscore zu Beginn (<math>\leq 11</math> oder <math>\geq 12</math>) und Region (Japan/Asien oder Rest der Welt) als Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde zur Kontrolle der Typ 1 Gesamtfehlerrate hierarchisch getestet (Ausnahme: Japan).</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die Kaplan-Meier-Kurve erstellt sowie der Median der TTAS und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>Des Weiteren wurden für den primären Endpunkt eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung mit PPS-Population</li> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen mit stratifiziertem log-rank Test</li> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung von Studienabbruchern</li> <li>• TTAS Auswertung unter Ausschluss des Symptoms Husten</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen beruhten auf einem Vergleich der sekundären Endpunkte der Baloxavir-Gruppe und der Placebo-Gruppe sowie von Patienten der Altersgruppe 20 bis 64 Jahre der Baloxavir-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte basierten ausschließlich auf der ITTI-Population.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach Organsystemen und Einzelereignissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) klassifiziert.</p> <p>Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv in jedem Studienarm zusammengefasst.</p> |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte wurden folgende Subgruppen der ITTI analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\leq 11</math></li> <li>○ <math>\geq 12</math></li> </ul> </li> <li>• Region: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Japan/Asien</li> <li>○ Rest der Welt</li> </ul> </li> <li>• KG: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&lt; 80</math> kg</li> <li>○ <math>\geq 80</math> kg</li> </ul> </li> <li>• Alter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>○ <math>\geq 18</math> Jahre</li> </ul> </li> <li>• Influenzavirus Typ und Subtyp nach RT_PCR: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ A/H1N1pdm</li> </ul> </li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ A/H3</li> <li>○ B</li> <li>○ A</li> <li>● Zeit ab Beginn der Influenza bis zur Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 24 h</li> <li>○ 24 h bis ≤ 48 h</li> </ul> </li> <li>● Nahrungsaufnahme in Relation zur Medikamenteneinnahme: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 4 h vorher oder &gt; 4 h nachher</li> <li>○ 2-4 h vorher oder 2-4 h nachher</li> <li>○ &lt; 2 h vorher oder &lt; 2 h nachher</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anpassung der Kovariaten</b></p> <p>Stratifizierungsfaktoren des Peto-Prentice generalisierten Wilcoxon-Tests waren der Symptom-Gesamtscore zu Beginn (≤ 11 oder ≥ 12) und die Region (Japan/Asien oder Rest der Welt).</p>   |
| <b>Resultate</b>  |  |  |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  | <p>In die Studie eingeschlossen:<br/>N = 1.585, Randomisiert: N = 1.436:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir-Gruppe: N = 612</li> <li>Placebo-Gruppe: N = 310</li> <li>Oseltamivir-Gruppe: N = 514</li> </ul> <p>Behandlung beendet: N = 1.366</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir-Gruppe: N = 578</li> <li>Placebo-Gruppe: N = 290</li> <li>Oseltamivir-Gruppe: N = 498</li> </ul> <p>ITTI: N = 1.064</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir-Gruppe: N = 456</li> <li>Placebo-Gruppe: N = 231</li> <li>Oseltamivir-Gruppe: N = 377</li> </ul> <p>PPS: N = 978</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir-Gruppe: N = 421</li> <li>Placebo-Gruppe: N = 210</li> <li>Oseltamivir-Gruppe: N = 347</li> </ul> <p>Sicherheitspopulation: N = 1.432</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir-Gruppe: N = 610</li> <li>Placebo-Gruppe: N = 309</li> <li>Oseltamivir-Gruppe: N = 513</li> </ul> |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Anzahl der randomisierten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir: N = 612</li> <li>Placebo: N = 310</li> <li>Oseltamivir: N = 514</li> </ul> <p>b) Anzahl der behandelten Patienten (Sicherheitspopulation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir: N = 610</li> <li>Placebo: N = 309</li> <li>Oseltamivir: N = 513</li> </ul> <p>c) Anzahl der ausgewerteten Patienten/primärer Endpunkt (ITTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir: N = 456</li> <li>Placebo: N = 231</li> <li>Oseltamivir: N = 377</li> </ul>  |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach   | <p>Insgesamt 70 Patienten haben die Behandlung abgebrochen:<br/>Baloxavir-Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patient zurückgetreten (n = 17)</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|------------------------------|--|---|
|                              | Randomisierung mit Angabe von Gründen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost to follow-up (n = 12)</li> <li>• UE (n = 2)</li> <li>• Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt (n = 1)</li> <li>• Andere Gründe (n = 2)</li> </ul> Placebo-Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient zurückgetreten (n = 9)</li> <li>• Lost to follow-up (n = 5)</li> <li>• UE (n = 2)</li> <li>• Therapieversagen (n = 2)</li> <li>• Andere Gründe (n = 2)</li> </ul> Oseltamivir-Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient zurückgetreten (n = 11)</li> <li>• UE (n = 4)</li> <li>• Andere Gründe (n = 1)</li> </ul> |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung  |   |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn (erster Patient randomisiert): 08.12.2016<br>Studienende (letzter Patient abgeschlossen): 24.04.2017  |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie wurde wie geplant beendet.   |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |  |   |

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

Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPSTONE-1



ITTI: Intention to treat infected, PPS: Per Protocol Set

Quelle: CSR Tabellen 14.1.1, 14.1.2.1.1, 14.1.2.1.1 1, 14.1.2.1.1 2, 14.1.2.2



Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CAPSTONE-2 (1602T0832, EudraCT Number: 2016-002688-32, NCT02949011)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--------------------|---|--|
| <b>Studienziel</b> |   |  |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><b>Ziel:</b><br/>Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Einzeldosis von Baloxavir marboxil (Kurzform Baloxavir; S-033188) mit Placebo oder Oseltamivir, 75 mg zweimal täglich über 5 Tage, zur Behandlung der Influenza bei Patienten (≥12 Jahre) mit einem erhöhten Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im primären und nachrangig in den sekundären definierten Wirksamkeitsendpunkten. Weiterhin sollten die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden, sowie pharmakokinetische und gesundheitsökonomische Fragestellungen geklärt werden.</p> <p><b>Primäres Studienziel:</b><br/>Das primäre Studienziel war die Analyse der Wirksamkeit von Baloxavir im Vergleich zu Placebo gemessen an der Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS).</p> <p><b>Sekundäres Studienziel:</b><br/>Vorrangiges sekundäres Studienziel war die Analyse der Wirksamkeit von Baloxavir im Vergleich zu Oseltamivir gemessen an der Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS).</p> <p><b>Fragestellung:</b><br/>Ist Baloxavir im Vergleich zu Oseltamivir und Placebo eine geeignete Therapie zur Behandlung der Influenza bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen?</p> |
| <b>Methoden</b>    |   |  |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, verblindete, Doppel-Dummy-Studie mit paralleler Gruppenzuteilung</p> <p><b>Allokation:</b> randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuteilungsverhältnis 1 : 1 : 1 zu Baloxavir (40 oder 80 mg, oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Oseltamivir (75 mg, BID, Tag 1-5) oder Placebo</li> <li>• Zur Gewährleistung einer vergleichbaren Wirkstoffexposition erhielten Patienten mit einem KG &lt; 80 kg 40 mg Baloxavir und Patienten mit einem KG ≥ 80 kg 80 mg Baloxavir</li> </ul> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 22 Tage</p> <p><b>Studienphasen und Nachbeobachtung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-tägige Behandlungsphase</li> <li>• 17-tägige Nachbeobachtungsphase</li> </ul> <p><b>Design:</b> parallel, Placebo- und aktiv kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> 3</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 3b                | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Änderungen im Statistischen Analyseplan</b></p> <p>Im SAP, Version 2.0 vom 19. Juni 2018 wurde im Vergleich zur Version 1.0, vom 06. April 2018 die Definition der ITTI-Population geändert. In die ITTI-Population wurden nur Patienten aus GCP-konformen Zentren (Good Clinical Practice) eingeschlossen. (Anmerkung: Es wurden die Zentren 206, 225 und 811 geschlossen und die Patienten der Zentren 206 und 225 sowie 7 von 9 Patienten aus dem Zentrum 811 aus den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome) (TTIS) mit den Patienten dieser Zentren hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse des primären Endpunktes. In der Sicherheitspopulation waren diese Patienten eingeschlossen und Analysen ohne diese Patienten waren vergleichbar zu den Ergebnissen der Sicherheitspopulation).</p> <p><b>Protokolländerungen</b></p> <p>Zum Originalprotokoll vom 05. August 2016 gab es zwei Protokolländerungen. Protokolländerung 1 vom 16. September 2016 erfolgte vor der Vorlage bei den Behörden (Japan, USA).</p> <p><b>Protokolländerung 2 vom 31 Oktober 2016 (Auszug):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Grenzwertes des Körpergewichts für die 80 mg Dosis von Baloxavir von <math>\geq 100</math> kg auf <math>\geq 80</math> kg</li> <li>• Änderung der Allokation im Hinblick auf das KG von <math>&lt; 100</math> kg bzw. <math>\geq 100</math> kg zu <math>&lt; 80</math> kg bzw. <math>\geq 80</math> kg</li> </ul> <p>Zudem gab es sieben länderspezifische Änderungen. Zum Protokoll der Studie vom 31. Oktober 2016 (Version 3) gab es eine Protokolländerung (3.1) am 28. April 2017 nur die EU betreffend, die die Ausschlusskriterien aktualisierte. Demzufolge sollten Patienten mit einer unbehandelten HIV-Infektion oder Patienten mit einer behandelten HIV-Infektion und unbekanntem CD4-Titer oder einem CD4-Titer <math>&lt; 350</math> Zellen/mm<sup>3</sup> innerhalb der letzten 6 Monate, Patienten mit hereditärer Galaktoseintoleranz, Laktoseintoleranz oder Glukose-Galaktoseintoleranz und pädiatrische Patienten in den Ländern, in denen die nationale Gesetzgebung die Durchführung von Studien mit pädiatrischen Patienten im Placebo-Arm verbietet, ausgeschlossen werden.</p> |
| 4                 | Probanden / Patienten   |   |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten  | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten bzw. gesetzlicher Vertreter hat auf freiwilliger Basis nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung (Informed Consent) zur Teilnahme an der Studie erteilt. Bei Jugendlichen wurde ein Informed Consent zur freiwilligen Teilnahme gemäß den lokalen Anforderungen eingeholt.</li> <li>2. Männer oder Frauen im Alter von <math>\geq 12</math> Jahren zum Zeitpunkt der Erteilung des Informed Consent.</li> <li>3. Patienten, bei denen die Diagnose einer Influenza durch alle im folgenden genannten Punkte bestätigt wurde:</li> </ol>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>d. Fieber <math>\geq 38</math> °C (axillar) oder &gt; 4 Stunden nach Einnahme eines Antipyretikums, falls dies eingenommen wurde</li> <li>e. Mindestens eines der folgenden mit Influenza assoziierten Allgemeinsymptome (Ausnahme: chronische Symptome oder Symptome, die &gt; 30 Tage vor der Influenzaepisode vorlagen) mit einer Schwere von mäßig oder mehr: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kopfschmerzen</li> <li>– Fieber oder Schüttelfrost</li> <li>– Muskel- oder Gelenkschmerzen</li> <li>– Müdigkeit</li> </ul> </li> <li>f. Mindestens eines der folgenden mit Influenza assoziierten respiratorischen Symptome mit einer Schwere von mäßig oder mehr: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Husten</li> <li>– Halsschmerzen</li> <li>– Nasale Kongestion</li> </ul> </li> <li>4. Zeit zwischen Beginn der Symptome und Voruntersuchungen (Screening) <math>\leq 48</math> h, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Zeitpunkt des ersten Anstiegs der Körpertemperatur (Anstieg von mindestens 1° C gegenüber der normalen Körpertemperatur)</li> <li>b. Zeitpunkt zu dem erstmals mindestens ein respiratorisches Symptom auftrat</li> </ul> </li> <li>5. Frauen im gebärfähigen Altern, die bereit waren über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der ersten Gabe der Prüfsubstanz, eine hoch wirksame Verhütungsmaßnahme zu verwenden</li> <li>6. Patienten mit einem hohen Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen, waren - angepasst an die CDC-Kriterien, definitionsgemäß Patienten – die, die mindestens eins der folgenden Einschlusskriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Asthma oder chronische Lungenerkrankung (z. B. COPD, zystische Fibrose)</li> <li>b. Endokrine Erkrankung (inkl. Diabetes mellitus)</li> <li>c. Bewohner von Langzeitpflegeeinrichtungen</li> <li>d. Geschwächtes Immunsystem (Einnahme von <math>\leq 20</math> mg Prednisolon oder gleichwertige Substanz; HIV-Infizierte in Behandlung mit CD4-Titer <math>&gt; 350</math> Zellen/mm<sup>3</sup> innerhalb der letzten 6 Monate)</li> <li>e. Neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen (einschließlich Erkrankungen des Gehirns, des Rückenmarks, peripherer Nerven und der Muskulatur z. B. Zerebralparese, Epilepsie [Krampfanfälle], Schlaganfall, Muskeldystrophie oder Rückenmarksverletzung)</li> <li>f. Herzerkrankungen (wie angeborene Herzerkrankungen, kongestive Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit), ausgenommen Bluthochdruck ohne andere herzbedingte Symptome</li> <li>g. Alter <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>h. Indigene Amerikaner und Ureinwohner Alaskas</li> <li>i. Blutkrankheiten (z. B. Sichelzellanämie)</li> <li>j. Metabolische Störungen</li> <li>k. Morbide Adipositas (BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>l. <math>\leq 2</math> Wochen postpartum und nicht stillend.</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notwendigkeit einer stationären Behandlung aufgrund der Influenzainfektion</li> <li>2. Allergie gegenüber Oseltamivir/Tamiflu® (Patienten &gt; 20 Jahre)</li> <li>3. Unvermögen, Tabletten oder Kapseln zu schlucken</li> <li>4. Vorhergehende Einnahme von Baloxavir</li> <li>5. KG &lt; 40 kg</li> <li>6. Exposition gegenüber eine Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung</li> <li>7. Stillen oder positiver Schwangerschaftstest bei der Voruntersuchung. Bei Zutreffen von a oder b (siehe unten) war ein Schwangerschaftstest nicht erforderlich: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Postmenopause (definiert als Ausbleiben der regelmäßigen Menstruationsperiode für ≥2 Jahre bestätigt durch einen FSH-Hormontest)</li> <li>b. Sterilität aufgrund von Hysterektomie, bilaterale Ovariektomie oder Tubenligatur</li> </ol> </li> <li>8. Gleichzeitiger Infekt mit Bedarf für eine antimikrobielle und/oder antivirale Therapie zum Zeitpunkt der Voruntersuchung</li> <li>9. Leberinsuffizienz</li> <li>10. Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs)</li> <li>11. Unbehandelte HIV-Infektion oder behandelte HIV-Infektion mit einem CD4-Titer &lt; 350 Zellen/mm<sup>3</sup> innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>12. Immunsuppression aufgrund einer Organ- oder Knochenmarkstransplantation</li> <li>13. Einnahme von &gt; 20 mg Prednisolon oder einer äquivalenten Dosis eines systemischen Kortikosteroids</li> <li>14. Einnahme von Peramivir, Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir, Rimantadin, Umifenovir oder Amantadine innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung</li> <li>15. Einnahme eines in der Prüfung befindlichen monoklonalen Antikörpers gegen eine Viruserkrankung innerhalb von einem Jahr vor der Voruntersuchung</li> <li>16. Kreatinin-Clearance ≤ 60 mL/min (≤ 30 mL/min in Japan)</li> <li>17. Fehlende Adhärenz nach Ansicht des Prüfarztes im Hinblick auf die Einhaltung der vorgeschriebenen Visiten, Selbstbewertungen und Interventionen.</li> </ol> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Sponsor: Shionogi &amp; Co., Ltd. (Asien), Shionogi, Inc. (Nord-Amerika), Shionogi Ltd. (Australien, Europa, Neuseeland, Südafrika)</p> <p>Insgesamt 551 Studienzentren, davon 242 in den USA, 142 in Japan, 48 in APAC-Ländern (inkl. Australien, Neuseeland, Philippinen und Süd-Korea), 98 in Europa (Belgien, Deutschland, Lettland, Polen, Rumänien, Spanien und Ungarn) und 21 in Südafrika</p> <p>Teilnehmende Zentren führten die Studie nach den Gute Klinische Praxis (GCP)-Leitlinien durch.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Einzelndosis Baloxavir (40 oder 80 mg) oder wiederholte Gabe von Oseltamivir (75 mg, BID, Tag 1-5) oder Placebo</p> <p><b>Wirkstoff INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baloxavir, 20 mg Tabletten</li> </ul> <p><b>Komparator INN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oseltamivir, 75 mg Kapseln</li> <li>Placebo angepasst an Baloxavir, 20 mg Tabletten</li> <li>Placebo angepasst an Oseltamivir, 75 mg Kapseln</li> </ul> <p><u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal 2 x 20 mg Baloxavir (&lt; 80 kg KG) oder 4 x 20 mg Baloxavir (≥ 80 kg KG), oral plus zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> <p><u>Oseltamivir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral plus zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) 75 mg Oseltamivir Kapseln, oral</li> </ul> <p><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1: einmal zwei (&lt; 80 kg KG) oder 4 (≥ 80 kg KG) Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral plus zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir Kapseln, oral</li> <li>Tag 2-5: zweimal täglich (morgens und abends) Placebo zu Oseltamivir, oral</li> </ul> <p><b>Dauer der Behandlung:</b> 5 Tage</p> <p><b>Nichtzulässige Begleitmedikationen</b></p> <p>Begleitmedikationen oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Visite 1 (Tag 1) bis Visite 7 (Tag 22) oder bis zur vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemische antivirale Therapien (mit Ausnahme von antiretroviralen Medikamenten zur Behandlung von HIV-Infektionen oder zur Suppressionstherapie des Herpes-Simplex-Virus [HSV])</li> <li>Antimikrobielle Medikamente und antimykotische Medikamente (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>Antipyretika/Analgetika außer Acetaminophen (= Paracetamol), niedrige Dosen Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen waren erlaubt</li> <li>Antitussiva und Expektorantien</li> <li>Kombipräparate gegen Erkältung</li> <li>Antihistaminika (Ausnahme: dermale Applikationen*)</li> <li>Pflanzliche Arzneimittel oder Komplementärtherapien gegen Influenza</li> <li>Andere Prüfpräparate</li> </ul> <p>* keine Anwendung an Augen, Nase oder Ohren und keine inhalativen Therapien</p> |
| 6                 | Zielkriterien  |   |
| 6a                | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,   | <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (mit</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   | Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Modifikation vorbestehender Symptome) (TTIS)</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)</li> <li>• Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (PPSA)</li> <li>• Zeit bis zur Besserung der vier systemischen Influenza-Symptome (TTAS_4sys)</li> <li>• Zeit bis zur Besserung der drei respiratorischen Symptome (TTAS_3res)</li> <li>• Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (TTRF)</li> <li>• Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit normaler Körpertemperatur (PPNT)</li> <li>• Körpertemperatur zu jedem Zeitpunkt (BTTP)</li> <li>• Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome (TTAS_indiv)</li> <li>• Zeit bis zur Wiederherstellung des vor der Influenza bestehenden Gesundheitszustandes (TTPH)</li> <li>• Notwendigkeit einer systemischen Antibiose für Sekundärinfektionen (RSAI)</li> <li>• Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (IIRC)</li> <li>• Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter (TTCVS)</li> <li>• Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR (TTCVSR)</li> <li>• Änderung von Virustiter und Virus-RNA zu jedem Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert (CBVTR)</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem positiven Influenza Virustiter zu jedem Zeitpunkt</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer positiven RT-PCR zu jedem Zeitpunkt</li> <li>• Fläche unter der Kurve, angepasst an die Ausgangswerte des Virustiters und der Menge Virus-RNA (RT-PCR)</li> </ul> <p><b>Andere Auswertungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum-Antikörpertiter</li> <li>• Polymorphe und unter Behandlung auftretende Aminosäuresubstitutionen im PA Gen</li> <li>• Ansprechen auf das Medikament von Patienten mit auswertbarem Virustiter</li> <li>• Gesundheitsökonomie mittels EQ-5D-5L/EQ-5D-VAS und WP-Fragebogen</li> <li>• Innerhäusliche Infektionsrate (nur in Japan)</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren UE</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• EKG</li> <li>• Laborparameter</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetischer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmawerte von S-033447</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 planmäßige Visiten an Tag 1-3, Tag 5, Tag 9, Tag 15, Tag 22 bzw. zum Studienende</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 optionale Visiten an Tag 4 (opV1) und Tag 6 (opV2)</li> </ul> <p><u>Screening-Visite (Tag 1):</u></p> <p>Vor der Medikamentengabe: Influenza-Schnelltest, Körpergröße, KG, BMI, Schwangerschaftstest, Immunologische Tests, Influenza-Antikörpertiter, Nasopharynx-/Rachenabstrich</p> <p>Unabhängig von der Medikamentengabe: Interview zum Lebensmittelkonsum</p> <p><u>Durch den Patienten an den Tagen 1-14 bzw. 1-22 (nur EQ-5D-5L) selbst erhoben/gemessen und ins elektronische Patiententagebuch (ePRO) eingetragen wurden:</u></p> <p>Die im Folgenden genannten Erhebungen erfolgten erstmals an Tag 1 vor der Medikamentengabe. Bei Einschluss in die Studie nach 18 h entfiel die Erhebung am Abend.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpertemperatur (axillar) an Tag 1 und viermal täglich (morgens, mittags, nachmittags, abends) bis Tag 3 und zweimal täglich (morgens, abends) an Tag 4-14</li> <li>• Schwere der 7 Influenza-Symptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit) an Tag 1 und zweimal täglich an Tag 2-9 und einmal täglich an Tag 10-14</li> <li>• Gesundheitszustand vor Auftreten der Influenza-Symptome an Tag 1</li> <li>• Gesundheitszustand mithilfe einer Skala von 0 (schlechtester Zustand) bis 10 (Normalzustand) einmal täglich (abends) an Tag 1-14</li> <li>• EQ-5D-5L zweimal täglich an Tag 1-9, einmal täglich an Tag 10-14 und an Tag 22; das Datum der Erhebung wurde ins ePRO eingetragen</li> </ul> <p>ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Es wurde im Rahmen der Studie zur Verfügung gestellt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung.</p> <p><u>Erhebung durch den Prüfarzt oder das Pflegepersonal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza bedingte Komplikationen, Nasopharynx-/Rachenabstriche, Vitalzeichen, UE bei jeder Visite inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Symptombezogene körperliche Untersuchung bei den Visiten 2-6 inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Begleittherapien bei den Visiten 2-7 inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Ansprechen auf das Medikament bei den Visiten 2-4 inkl. den optionalen Visiten</li> <li>• Schwangerschaftstest bei den Visiten 1, 4 und 7</li> <li>• Routine-Laborwerte bei den Visiten 1, 4, 6 und 7</li> <li>• Influenza-Antikörpertest bei den Visiten 1 und 7</li> <li>• EKG bei den Visiten 1, 2 und 7</li> <li>• Körperliche Untersuchungen bei den Visite 1 und 7</li> <li>• Blutproben für PK-Analysen bei den Visiten 2 und 4 sowie wenn möglich 0,5 h und 4 h n nach Einnahme des Medikaments bei den Visiten 1, 3 und 6</li> <li>• WP-Fragebogen bei Visite 7 oder bei der frühesten Visite nach Besserung der Symptome</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interview zu innerhäuslichen Infektionen bei jeder Visite (nur in Japan)</li> </ul>  |
| 6b                | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung   | Nicht zutreffend  |
| 7                 | Fallzahl  |   |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <p>Die Fallzahl für die Studie CAPSTONE-2 wurde auf Grundlage der konservativen Annahme einer medianen Differenz von 36 h in der Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS) zwischen der Baloxavir-Gruppe und der Placebo-Gruppe (mediane TTAS: 150 h vs. 114 h) berechnet, um eine Power von mindestens 90 % für die Wirksamkeitsanalyse zu gewährleisten.</p> <p>Die erforderliche Fallzahl für die ITTI-Population betrug 1.185 (395 Patienten je Behandlungsgruppe). Es wurde angenommen, dass die Rate der Patienten mit positiver RT-PCR 55 % beträgt.</p> <p>Daher betrug die Gesamtzahl der zu randomisierenden Patienten 2.157 (719 je Behandlungsgruppe), um eine adäquate Anzahl an Patienten in der ITTI zu gewährleisten. Eine Änderung der Anzahl der zu randomisierenden Patienten war auf Grundlage des Protzentsatzes an Patienten mit positiver RT-PCR möglich.</p> |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | <p>In der Studie wurden keine Interims-Analysen geplant oder durchgeführt.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nach Ansicht des Prüfarztes bei schweren oder nicht tolerierbaren UE</li> <li>Wunsch des Patienten</li> <li>Verlust beim Follow-up</li> <li>Nach Ansicht des Prüfarztes aufgrund von abnormalen Leberfunktionstest</li> <li>Andere Gründe</li> </ul>   |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |   |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | <p>Geeignete Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 : 1 zu Baloxavir, Oseltamivir oder Placebo randomisiert.</p> <p>Ein IWRS wurde eingesetzt, um Patienten, die zuvor nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugeordnet wurden, eine Nummer zuzuordnen.</p>  |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | <p>Stratifizierte Randomisierung zum Ausgleich folgender 4 Faktoren: Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie (<math>\leq 14</math>, <math>\geq 15</math>), bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom (ja oder nein), Region (Asien, Nord-Amerika/Europa, Südhalbkugel) und KG des Patienten (<math>&lt; 80</math> kg, <math>\geq 80</math> kg).</p>   |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale | <p>Ein IWRS wurde zur zentralen Randomisierung der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation eingesetzt.</p>  |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   | Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war   |   |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Das Registrierungszentrum plante und führte die Randomisierung durch.<br>Das IWRS wies die Arzneimittelkennungen nach einem Randomisierungsplan zu.<br>Nur unverblindete Mitarbeiter des Auftragsforschungsinstituts oder Bevollmächtigte waren befugt, die Arzneimittelkennungen zu vergeben.  |
| <b>11</b>         | Verblindung   |   |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | CAPSTONE-2 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase 3 Studie.<br>Alle Studienbeteiligten waren bis zum Database Lock verblindet.<br>Der Randomisierungsplan wurde vertraulich behandelt und war bis zur Aufhebung der Verblindung für niemanden zugänglich, mit Ausnahme der Mitarbeiter der Medikamentenversorgung, dem klinischen IWRS-Koordinator, dem IWRS-Anbieter, dem unverblindeten Statistiker und Mitarbeitern der Arzneimittelsicherheit zur Meldung von Verdachtsfällen von unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUSARs) gemäß den lokalen Vorschriften.<br>Eine Entblindung durfte nur in Notfällen, bei Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin oder Auftreten von UE, für deren adäquate Behandlung die Kenntnis der Studienmedikation relevant war, über das IWRS erfolgen.   |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | CAPSTONE-2 ist eine randomisierte, verblindete Phase 3 Studie und hatte ein Doppel-Dummy-Design mit Placebo in Aussehen, Kennzeichnung und Verpackung angepasst an Baloxavir und Oseltamivir.   |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |   |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <b>Populationen</b><br><b>Intention to treat infected (ITTI) -Population</b><br>Zur ITTI Population zählten alle Patienten, bei denen die Diagnose der Influenza über eine RT-PCR an Tag 1 bestätigt wurde und die das Studienmedikament erhalten hatten. Die Analyse der ITTI erfolgte nach durch Randomisierung zugewiesener Behandlung.<br><b>Per Protocol Set (PPS) -Population</b><br>Die PPS Population umfasst Patienten der ITTI, die keine der folgenden Bedingungen erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignete Patienten</li> <li>• Nichteinhaltung der Behandlung (d.h. Adhärenz-Rate &lt; 60 %)</li> <li>• Inadäquates Follow-up (d.h. keine Daten zu Symptomen nach der Erstbehandlung)</li> <li>• Einnahme verbotener Medikamente</li> <li>• Falsche Behandlungszuteilung</li> <li>• Bedeutsame Protokollabweichungen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p><b>Sicherheitspopulation</b><br/>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b><br/>Die primäre und sekundäre Analyse des primären Endpunkts „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS)“ basierte auf der ITTI-Population.<br/>Für die primäre Analyse erfolgte ein Vergleich der TTAS der Baloxavir-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Patienten, die keine Besserung der Influenza-Symptome zeigten, wurden beim letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.<br/>Für die sekundäre Analyse erfolgte ein Vergleich der TTAS der Baloxavir-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe.<br/>Primäre und sekundäre Analyse wurden unter Verwendung des stratifizierten Peto-Prentice generalisierten Wilcoxon-Test mit Symptom-Gesamtscore zu Beginn (<math>\leq 14</math> oder <math>\geq 15</math>), bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom (ja oder nein) und Region (Asien, Nord-Amerika/Europa, Südhalbkugel) als Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.<br/>Außer in Japan sollte die sekundäre Analyse des primären Endpunkts nur dann durchgeführt werden, wenn in der Primäranalyse ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wurde, um die Kontrolle über den Gesamtfehler vom Typ I aufrechtzuerhalten.<br/>Für jede Behandlungsgruppe wurde die Kaplan-Meier-Kurve erstellt sowie der Median der TTAS und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall berechnet.<br/>Des Weiteren wurden für den primären Endpunkt eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung mit PPS-Population</li> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen mit stratifiziertem log-rank Test</li> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung von Studienabbruchern</li> <li>• TTAS Auswertung unter Ausschluss des Symptoms Husten</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b><br/>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen beruhten auf einem Vergleich der sekundären Endpunkte der Baloxavir-Gruppe und der Placebo-Gruppe sowie der Baloxavir-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe.<br/>Die Analysen der sekundären Endpunkte basierten ausschließlich auf der ITTI-Population.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b><br/>Unerwünschte Ereignisse wurden nach Organsystemen und Einzelereignissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) klassifiziert.<br/>Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv in jedem Studienarm zusammengefasst.</p> |

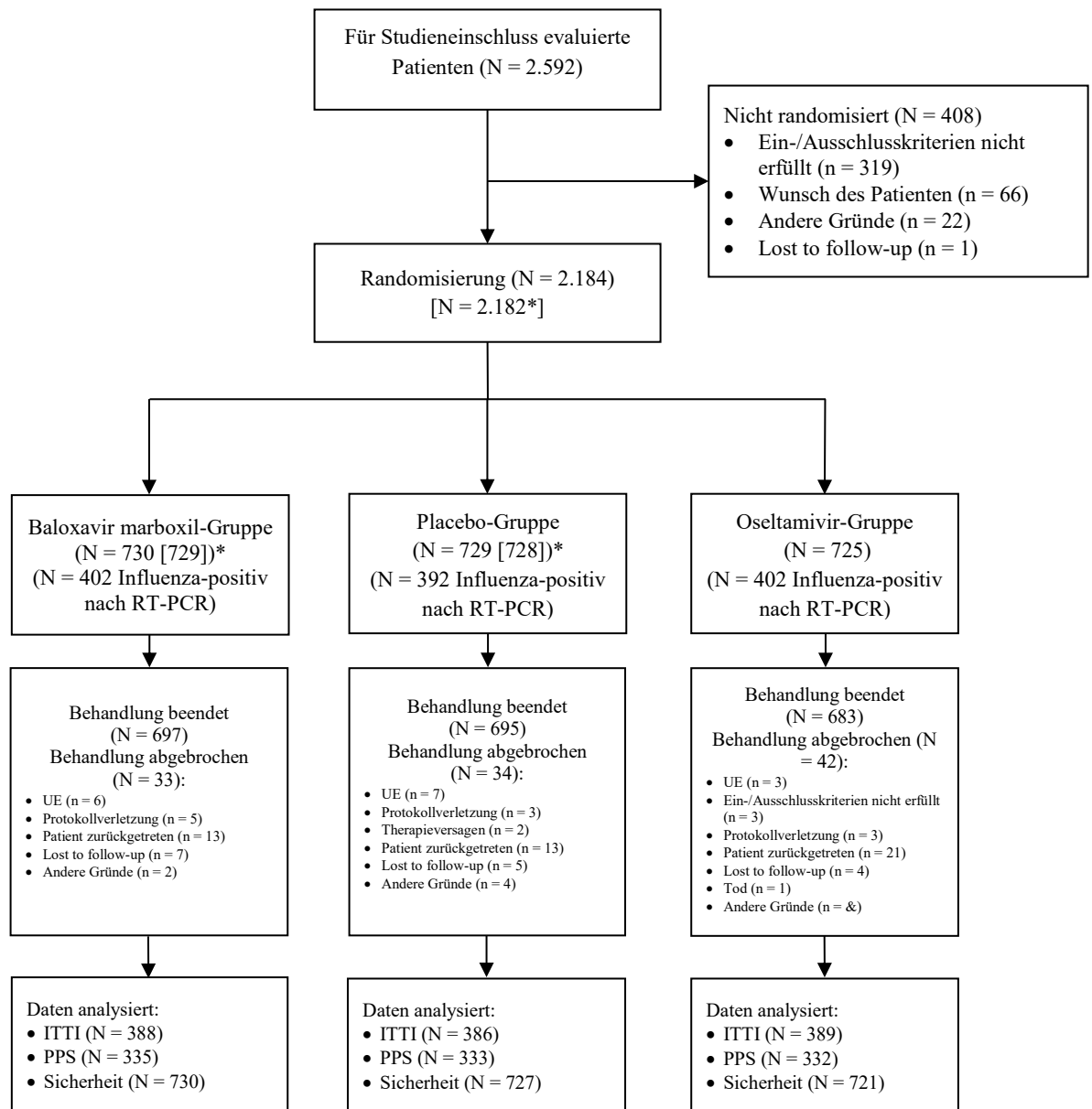
| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>1. TTAS wurde für folgende Subgruppen der ITTI analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptom-Gesamtscore zu Beginn der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\leq 14</math></li> <li>○ <math>\geq 15</math></li> </ul> </li> <li>• Region: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Asien, Nord-Amerika/Europa versus Südhalbkugel</li> </ul> </li> <li>• bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ja</li> <li>○ nein</li> </ul> </li> <li>• Individuelle Hoch-Risikokategorien: (12 Faktoren, jeweils 2 Kategorien (ja oder nein)) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 65</math> Jahre und andere Hoch-Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risikofaktor Alter (<math>\geq 65</math> Jahre) und andere Hoch-Risikofaktoren</li> <li>▪ Nur Risikofaktor Alter (<math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>▪ Anderer Risikofaktor</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• KG: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&lt; 80</math> kg</li> <li>○ <math>\geq 80</math> kg</li> </ul> </li> <li>• Influenzavirus Typ und Subtyp nach RT_PCR: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ A/H1pdm</li> <li>○ A/H3</li> <li>○ B</li> <li>○ A</li> </ul> </li> <li>• Zeit ab Beginn der Influenza bis zur Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0 bis <math>\leq 12</math> h</li> <li>○ 12 h bis <math>\leq 24</math> h</li> <li>○ 24 h bis <math>\leq 36</math> h</li> <li>○ 36 h bis <math>\leq 48</math> h</li> </ul> </li> <li>• Nahrungsaufnahme in Relation zur Medikamenteneinnahme: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&gt; 4</math> h vorher oder <math>&gt; 4</math> h nachher</li> <li>○ 2-4 h vorher oder 2-4 h nachher</li> <li>○ <math>&lt; 2</math> h vorher oder <math>&lt; 2</math> h nachher</li> </ul> </li> <li>• Alter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>○ 18 bis <math>\leq 64</math> Jahre</li> <li>○ 65 bis <math>\leq 74</math> Jahre</li> <li>○ <math>\geq 75</math> Jahre</li> </ul> </li> </ul> <p>2. Zeit bis zur Verbesserung der drei respiratorischen Symptome: Der Endpunkt wurde für die Subgruppen der individuellen Hoch-Risikokategorien analysiert, die <math>\geq 10</math> % der Gesamtpopulation ausmachten.</p> <p>3. Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms Husten: Der Endpunkt wurde für die Subgruppen der individuellen Hoch-Risikokategorien analysiert, die <math>\geq 10</math> % der Gesamtpopulation ausmachten.</p> <p>4. Komplikationen: Der Endpunkt wurde für die Subgruppen der individuellen Hoch-Risikokategorien analysiert, die <math>\geq 10</math> % der Gesamtpopulation ausmachten.</p> <p>5. Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung nachgewiesen über Virustiter und RT-PCR: Die Endpunkte wurden für die Subgruppen der individuellen Hoch-Risikokategorien analysiert, die <math>\geq 10</math> % der Gesamtpopulation ausmachten,</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>sowie die Subgruppen nach Influenzavirus Typ basierend auf RT-PCR.</p> <p>6. Anteil Influenza-positiver Patienten nach Virustiter und RT-PCR: Der Endpunkt wurde für die Subgruppen nach Influenzavirus Typ basierend auf RT-PCR analysiert. Zusätzliche Subgruppenanalyse von Zeit ab Beginn der Influenza bis Behandlung für Influenza positive Patienten nach Virustiter.</p> <p>7. Änderung von Influenza-Virustiter oder Virus-RNA-Menge (RT-PCR) gegenüber Ausgangslage: Der Endpunkt wurde für die Subgruppen nach Influenzavirus Typ basierend auf RT-PCR analysiert. Zusätzliche Subgruppenanalyse von Zeit ab Beginn der Influenza bis Behandlung für Influenza positive Patienten nach Virustiter.</p> <p>8. AUC des Virustiters nach RT-PCR angepasst an die Ausgangslage: Der Endpunkt wurde für die Subgruppen nach Influenzavirus Typ basierend auf RT-PCR analysiert.</p> <p>9. Innerhäusliche Infektionsrate. Der Endpunkt wurde für die Subgruppen nach Influenzavirus Typ basierend auf RT-PCR analysiert.</p> <p><b>Anpassung der Kovariaten</b></p> <p>Stratifizierungsfaktoren im Peto-Prentice generalisierten Wilcoxon-Test waren der Symptom-Gesamtscore zu Beginn (<math>\leq 14</math> oder <math>\geq 15</math>), bereits vorhandenes und verschlechtertes Symptom (ja oder nein) und die Region (Asien, Nord-Amerika/Europa, Südhalbkugel).</p> |
| <b>Resultate</b>  |   |   |
| 13                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | <p>In die Studie eingeschlossen:<br/> N = 2.592, Randomisiert: N = 2.184 (2.182 einzelne Patienten)*:<br/> Baloxavir-Gruppe: N = 730 (729)*<br/> Placebo-Gruppe: N = 729 (728)*<br/> Oseltamivir-Gruppe: N = 725</p> <p>Behandlung beendet: N = 2.075<br/> Baloxavir-Gruppe: N = 697<br/> Placebo-Gruppe: N = 695<br/> Oseltamivir-Gruppe: N = 683</p> <p>ITTI: N = 1.163<br/> Baloxavir-Gruppe: N = 388<br/> Placebo-Gruppe: N = 386<br/> Oseltamivir-Gruppe: N = 389</p> <p>PPS: N = 1.000<br/> Baloxavir-Gruppe: N = 335<br/> Placebo-Gruppe: N = 333<br/> Oseltamivir-Gruppe: N = 332</p> <p>Sicherheitspopulation: N = 2.178</p>   |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|------------------------------|--|---|
|                              |  | Baloxavir-Gruppe: N = 730<br>Placebo-Gruppe: N = 727<br>Oseltamivir-Gruppe: N = 721<br>*Zwei Patienten wurden initial zwei Patienten-Kennungen zugewiesen. Die tatsächliche Zahl einzelner Patienten ist in Klammern angegeben.   |
| <b>13a</b>                   | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Anzahl der randomisierten Patienten<br>Baloxavir: N = 730 (729)*<br>Placebo: N = 729 (728)*<br>Oseltamivir: N = 725<br>b) Anzahl der behandelten Patienten (Sicherheitspopulation)<br>Baloxavir: N = 730<br>Placebo: N = 727<br>Oseltamivir: N = 721<br>c) Anzahl der ausgewerteten Patienten/primärer Endpunkt (ITTI)<br>Baloxavir: N = 388<br>Placebo: N = 386<br>Oseltamivir: N = 389<br>*Zwei Patienten wurden initial zwei Patienten-Kennungen zugewiesen. Die tatsächliche Zahl einzelner Patienten ist in Klammern angegeben.   |
| <b>13b</b>                   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | Insgesamt 109 Patienten haben die Behandlung abgebrochen:<br>Baloxavir-Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 6)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 5)</li> <li>• Patient zurückgetreten (n = 13)</li> <li>• Lost to follow-up (n = 7)</li> <li>• Andere Gründe (n = 2)</li> </ul> Placebo-Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 7)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 3)</li> <li>• Therapieversagen (n = 2)</li> <li>• Patient zurückgetreten (n = 13)</li> <li>• Lost to follow-up (n = 5)</li> <li>• Andere Gründe (n = 4)</li> </ul> Oseltamivir-Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 3)</li> <li>• Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt (n = 3)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 3)</li> <li>• Patient zurückgetreten (n = 21)</li> <li>• Lost to follow-up (n = 5)</li> <li>• Tod (n = 1)</li> <li>• Andere Gründe (n = 6)</li> </ul> |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung  |   |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung   | Studienbeginn (erster Patient randomisiert): 11.01.2017<br>Studienende (letzter Patient abgeschlossen): 20.04.2018  |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie wurde wie geplant beendet.   |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |  |   |

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

Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CAPSTONE-2



\* Zwei Patienten wurden initial zwei Patienten-Kennungen zugewiesen. Die tatsächliche Zahl einzelner Patienten ist in eckigen Klammern angegeben und betrug 729 in der Baloxavir marboxil-Gruppe, 728 in der Placebo-Gruppe und 725 in der Oseltamivir-Gruppe.

ITTI: Intention to treat infected, PPS: Per Protocol Set

Quelle: CSR Tabellen 14.1.1, 14.1.1.1, 14.1.2.1, 14.1.2.2

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JapicCTI-153090

**Studie: JapicCTI-153090**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle        | Kürzel |
|--------------------------------------|--------|
| Clinical Study Protocol: 1518T0821   | A      |
| Statistical Analysis Plan: 1518T0821 | B      |
| Clinical Study Report: 1518T0821     | C      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

JapicCTI-153090 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Vergleichsstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 zufällig auf 4 Studienarme verteilt (A). Im vorliegenden Dossier werden aufgrund der Zulassung nur die Patienten in der Analysepopulation berücksichtigt, die 40 mg Baloxavir oder Placebo erhalten hatten und ein Gewicht < 80 kg hatten.

**1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

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

**ja**     **unklar**     **nein**



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

---

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

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

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

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

JapicCTI-153090 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Patienten mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

JapicCTI-153090 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Studienzentren waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Studienzentren mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

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

ja     nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Baloxavir-Patienten  $\geq 80$  kg haben in der JapicCTI-153090 nicht die zulassungskonforme Dosierung von 80 mg erhalten, sondern auch 40 mg. Patienten  $\geq 80$  kg wurden in diesem Dossier deshalb in der Analysepopulation für beide Behandlungsgruppen (40 mg Baloxavir und Placebo) nicht berücksichtigt. Die beiden Behandlungsgruppen der Analysepopulation sind sich bezüglich der in Tabelle 4-19 dargestellten demographischen und weiteren Charakteristika vergleichbar ähnlich wie die beiden Behandlungsgruppen der Gesamtstudienpopulation. Das heißt, die Reduzierung der Gesamtstudienpopulation auf die Analysepopulation hat keine verzerrende Auswirkung auf die Randomisierung.

---

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

**niedrig**             **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

## Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien CAPSTONE-1

**Studien: CAPSTONE-1****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle        | Kürzel |
|--------------------------------------|--------|
| Clinical Study Protocol: 1601T0831   | A      |
| Statistical Analysis Plan: 1601T0831 | B      |
| Clinical Study Report: 1601T0831     | C      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

CAPSTONE-1 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Vergleichsstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 2 : 1 dem Baloxavir-, Oseltamivir- oder Placebo-Arm zugewiesen (A). Für die Patienten ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen werden gemäß der Benennung der ZVT durch den G-BA im vorliegenden Dossier nur die beiden Studienarme Baloxavir und Placebo berücksichtigt.

---

**1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Geeignete Personen wurden mittels Interactive Response Technology (IRT) in die Studienarme randomisiert. Die IRT wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert. (C)

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

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

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CAPSTONE-1 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Patienten mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CAPSTONE-1 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Studienzentren waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Studienzentren mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

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

---

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

ja       nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Für einige Endpunkte, die zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben wurden, liegt der Fokus im Hauptteil des vorliegenden Dossiers auf ausgewählten, klinisch relevanten Zeitpunkten. Die Auswahl erfolgte ergebnisunabhängig, die Ergebnisse für sämtliche Zeitpunkte sind in Anhang 4-G dargestellt.

---

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

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

## Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien CAPSTONE-2

**Studien: CAPSTONE-2****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle        | Kürzel |
|--------------------------------------|--------|
| Clinical Study Protocol: 1602T0832   | A      |
| Statistical Analysis Plan: 1602T0832 | B      |
| Clinical Study Report: 1602T0832     | C      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CAPSTONE-2 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Vergleichsstudie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 die Studienarme verteilt (A). Für die Patienten mit hohem Risiko Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln werden gemäß der Benennung der ZVT durch den G-BA im vorliegenden Dossier nur die beiden Studienarme Baloxavir und Oseltamivir berücksichtigt.

**1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

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

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CAPSTONE-2 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Patienten mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

CAPSTONE-2 ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Studienzentren waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Studienzentren mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

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

---

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

ja       nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Für einige Endpunkte, die zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben wurden, liegt der Fokus im Hauptteil des vorliegenden Dossiers auf ausgewählten, klinisch relevanten Zeitpunkten. Die Auswahl erfolgte ergebnisunabhängig, die Ergebnisse für sämtliche Zeitpunkte sind in Anhang 4-G dargestellt.

---

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

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

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

---



**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Zeit bis zur Besserung/Verbesserung der Influenza-Symptome bzw. der individuellen Symptome (JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2)****1. Verblindung des Endpunkterhebers**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienberichten der CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 wurden die TTE-Analysen mit Hilfe eines stratifizierten verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice durchgeführt. Grundlage für die Wahl dieser nicht-parametrischen Analyse und gegen die Verwendung eines Cox-Regressionsmodells war die Überprüfung der Annahme proportionaler Hazards im Rahmen des Studienberichts der Studie JapicCTI-153090 (C). Gemäß Studienbericht (C) sei die Annahme proportionaler Hazards nicht adäquat. Ein durchgeführter Anpassungstest zeigte signifikante Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS). Der im Studienbericht der JapicCTI-153090 dargestellte Anpassungstest war für alle weiteren TTE-Endpunkte (7 Endpunkte „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv) und „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF)) nicht signifikant. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven dieser TTE-Endpunkte der Studie JapicCTI-153090 und der Kaplan-Meier-Kurven sämtlicher TTE-Endpunkte der Studien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 gibt es keinen Anhaltspunkt dafür die Annahme proportionaler Hazards zu verwerfen. Der Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS) in der Studie JapicCTI-153090 kann daher zum einen als Ausreißer betrachtet werden, zum anderen ist bei Betrachtung der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve eine Verletzung der Annahme proportionaler Hazards keineswegs eindeutig. Die TTE-Analysen wurden deshalb mit dem in der JapicCTI-153090 ursprünglich geplanten (A) und für diese Endpunkte durchaus üblichen Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Die p-Werte des verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice wurden ebenfalls berechnet. Die Entscheidung über die verwendete Analyseverfahren geschah unter Sicht auf die Daten, sie war jedoch nicht ergebnisgesteuert sondern erfolgte unter Abwägung einer geeigneten Modellwahl und in der Art und Weise wie ursprünglich geplant.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzips adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurde die in der JapicCTI-153090 ursprünglich geplante Analyse mittels Cox Regression durchgeführt und aufgrund der in 3. dargelegten Gründe für alle drei Studien als adäquat betrachtet. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Abklingen des Fiebers (JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2)****1. Verblindung des Endpunkterhebers** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienberichten der CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 wurden die TTE-Analysen mit Hilfe eines stratifizierten verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice durchgeführt. Grundlage für die Wahl dieser nicht-parametrischen Analyse und gegen die Verwendung eines Cox-Regressionsmodells war die Überprüfung der Annahme proportionaler Hazards im Rahmen des Studienberichts der Studie JapicCTI-153090 (C). Gemäß Studienbericht (C) sei die Annahme proportionaler Hazards nicht adäquat. Ein durchgeführter Anpassungstest zeigte signifikante Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome“ (TTAS). Der im Studienbericht der JapicCTI-153090 dargestellte Anpassungstest war für alle weiteren TTE-Endpunkte (7 Endpunkte „Zeit bis zur Besserung der individuellen Symptome“ (TTAS\_indiv) und „Zeit bis zum Abklingen des Fiebers“ (TTRF)) nicht signifikant. Die Analysen wurden deshalb wie in der JapicCTI-153090 ursprünglich geplant mittels Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Die p-Werte des verallgemeinerten Wilcoxon-Tests nach Peto-Prentice wurden ebenfalls berechnet und sind in Anhang 4-G dargestellt. Die Entscheidung über die verwendete Analysemethode geschah unter Sicht auf die Daten, sie war jedoch nicht ergebnisgesteuert sondern erfolgte unter Abwägung einer geeigneten Modellwahl und in der Art und Weise wie ursprünglich geplant.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzips adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurde die in der JapicCTI-153090 ursprünglich geplante Analyse mittels Cox Regression durchgeführt und aufgrund der in 3. dargelegten Gründe für alle drei Studien als adäquat betrachtet. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Anteil der Patienten zu jedem Zeitpunkt mit Symptomverbesserung (CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2)****1. Verblindung des Endpunkterhebers** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Dieser Endpunkt wurde zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben. Im Hauptteil des vorliegenden Dossiers liegt der Fokus auf ausgewählten, klinisch relevanten Zeitpunkten. Die Auswahl erfolgte ergebnisunabhängig, die Ergebnisse für sämtliche Zeitpunkte sind in Anhang 4-G dargestellt.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen (JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2)****1. Verblindung des Endpunkterhebers** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Visuelle Analogskala EQ VAS (JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2)****1. Verblindung des Endpunkterhebers** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Dieser Endpunkt wurde zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben. Im Hauptteil des vorliegenden Dossiers liegt der Fokus auf ausgewählten, klinisch relevanten Zeitpunkten. Die Auswahl erfolgte ergebnisunabhängig, die Ergebnisse für sämtliche Zeitpunkte sind in Anhang 4-G dargestellt.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Ende der Virusausscheidung (CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2)****1. Verblindung des Endpunkterhebers** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Auswertung erfolgte analog zu den anderen TTE-Endpunkten mittels Cox Regression.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---



**Endpunkt: Anteil der Patienten mit positivem Influenza-Virustiter zu jedem Zeitpunkt (JapicCTI-153090, CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2)****5. Verblindung des Endpunkterhebers** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Dieser Endpunkt wurde zu mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben. Im Hauptteil des vorliegenden Dossiers liegt der Fokus auf ausgewählten, klinisch relevanten Zeitpunkten. Die Auswahl erfolgte ergebnisunabhängig, die Ergebnisse für sämtliche Zeitpunkte sind in Anhang 4-G dargestellt.

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Dies ist eine verblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

## **Anhang 4-G Ergänzende Analysen**

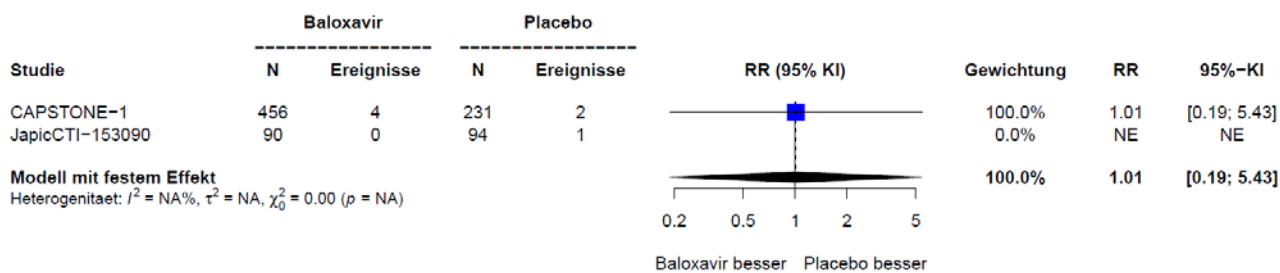
**Anhang 4-G: Ergänzende Analysen****Inhalt**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Meta-Analysen .....                     | 303          |
| Wirksamkeit.....                        | 304          |
| Verträglichkeit.....                    | 307          |
| Generelle Verträglichkeit.....          | 308          |
| Spezifische Verträglichkeit.....        | 309          |
| Sensitivitätsanalysen .....             | 311          |
| Subgruppenanalysen JapicCTI-153090..... | 605          |
| Wirksamkeit.....                        | 605          |
| Verträglichkeit.....                    | 684          |
| Generelle Verträglichkeit.....          | 684          |
| Spezifische Verträglichkeit.....        | 747          |
| Subgruppenanalysen CAPSTONE-1.....      | 754          |
| Wirksamkeit.....                        | 754          |
| Verträglichkeit.....                    | 982          |
| Generelle Verträglichkeit.....          | 970          |
| Spezifische Verträglichkeit.....        | 1311         |
| Subgruppenanalysen CAPSTONE-2.....      | 1317         |
| Wirksamkeit.....                        | 1328         |
| Verträglichkeit.....                    | 1749         |
| Generelle Verträglichkeit.....          | 1749         |
| Spezifische Verträglichkeit.....        | 2289         |
| Weitere Analysen .....                  | 2301         |

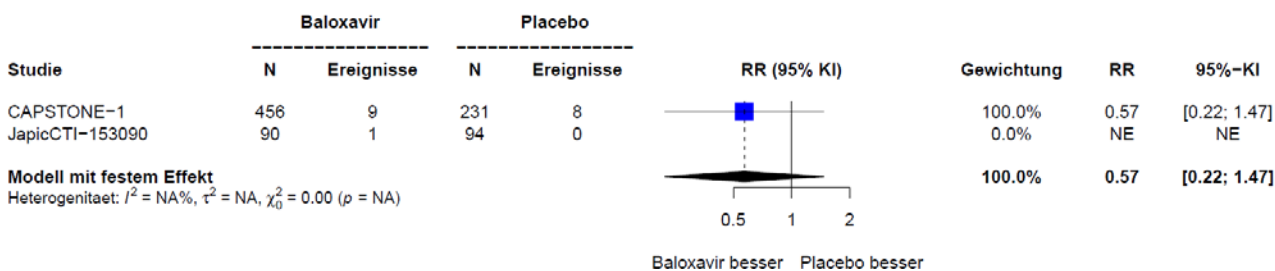
## **Meta-Analysen**

### *Wirksamkeit*

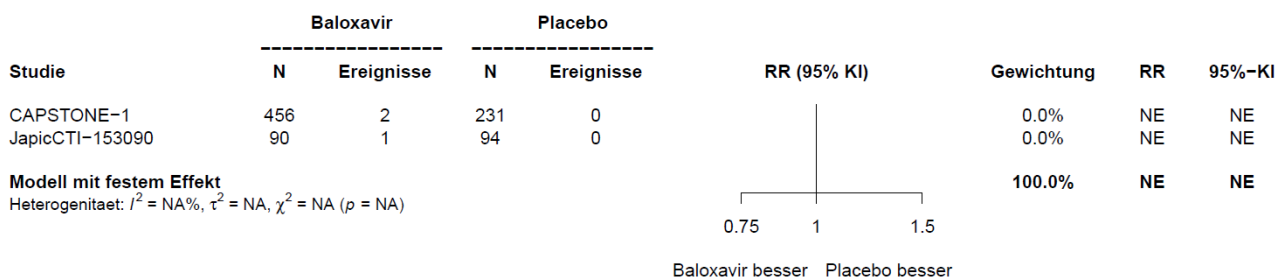
Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen, Sinusitis



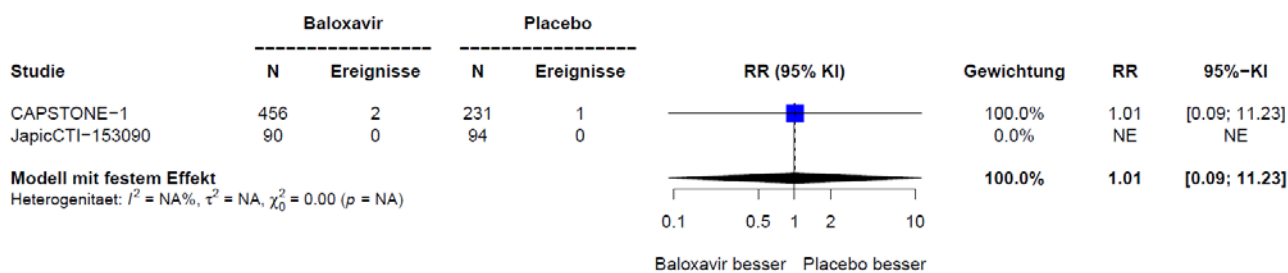
Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen, Bronchitis



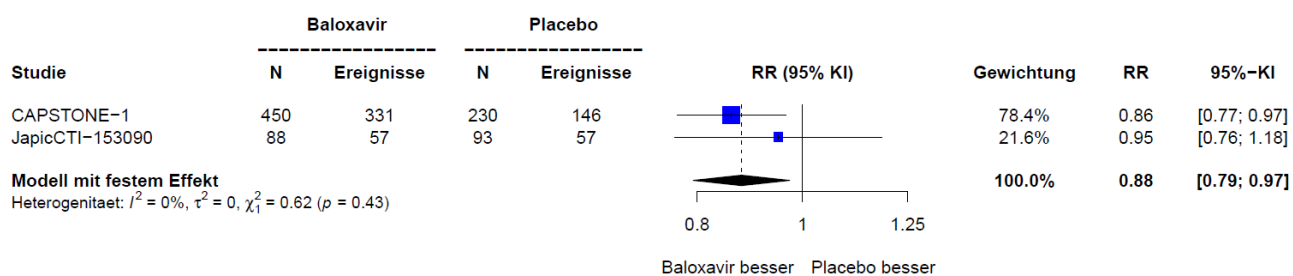
Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen, Otitis media



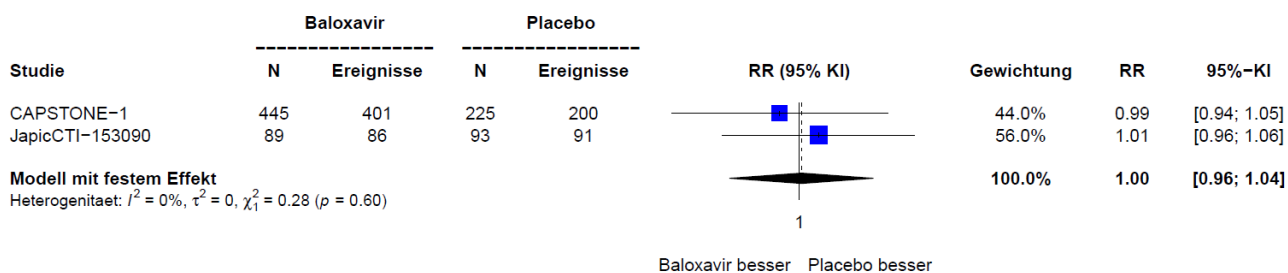
Inzidenz Influenza-bedingter Komplikationen, Lungenentzündung



EQ VAS – Visuelle Analogskala (MID=7), 24 h (Tag 2)

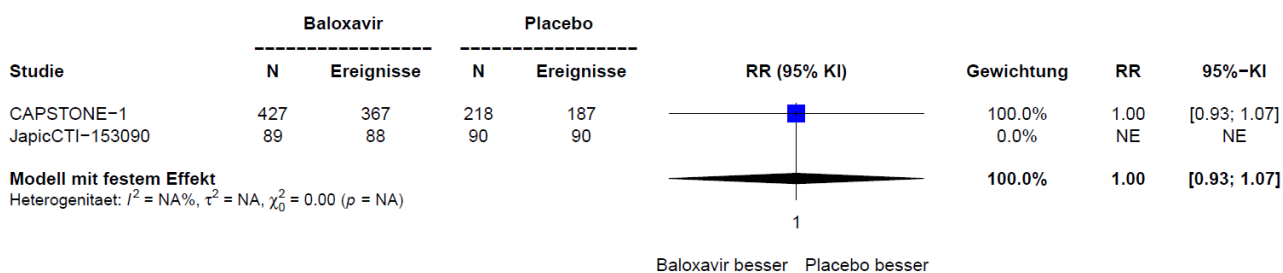


EQ VAS – Visuelle Analogskala (MID=7), 120 h (Tag 6)





EQ VAS – Visuelle Analogskala (MID=7), 336 h (Tag 15)

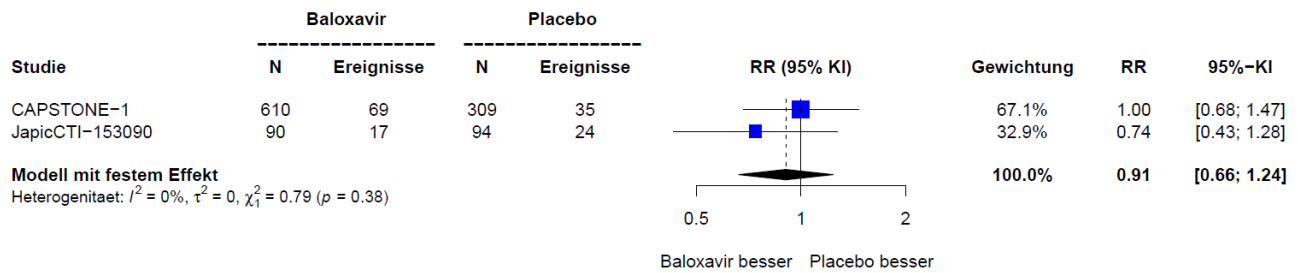


## **Meta-Analysen**

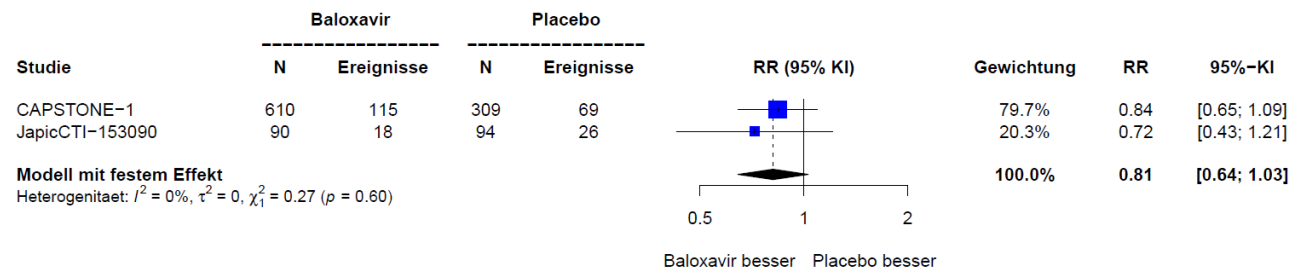
### ***Verträglichkeit***

Generelle Verträglichkeit

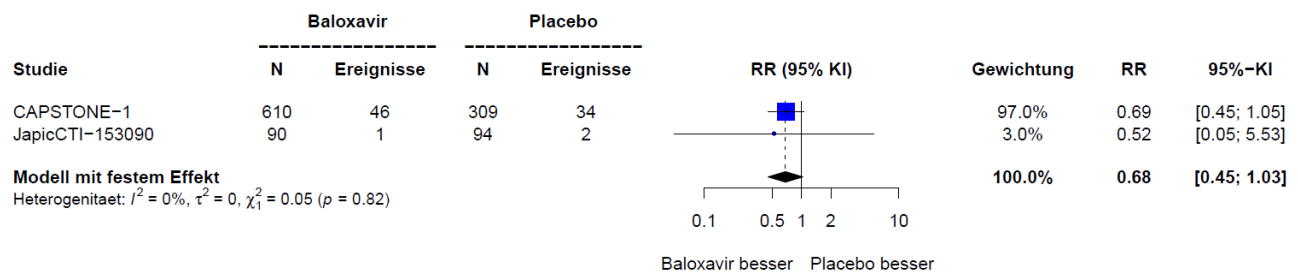
Patienten mit UE Grad 1



Patienten mit UE Grad 1 oder 2



Patienten mit UE Grad 2

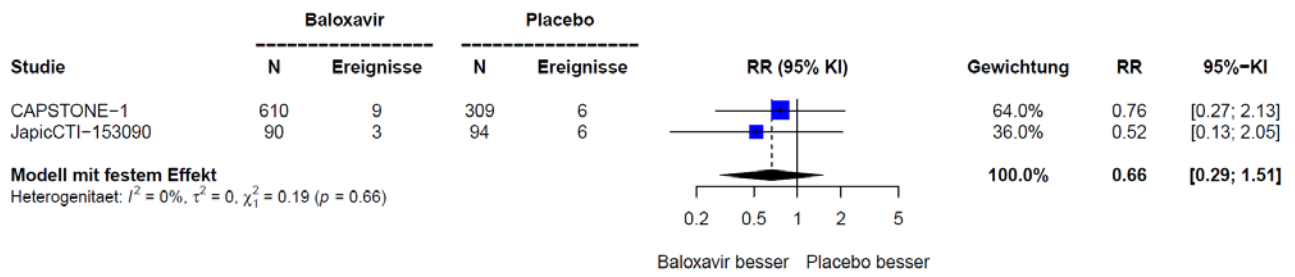


## **Meta-Analysen**

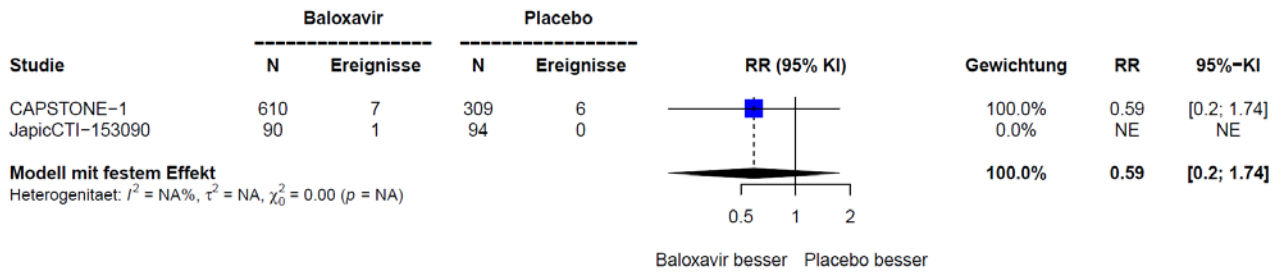
### ***Verträglichkeit***

Spezifische Verträglichkeit

Lebererkrankungen Grad 1 oder 2



Neuropsychiatrische Stoerungen Grad 1 oder 2



## **Sensitivitätsanalysen**

**Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome (TTAS) ohne Husten in CAPSTONE-1**Table 14.2.1.5.4 Analysis of Time to Alleviation of Symptoms excluded cough (Sensitivity Analysis 4)  
ITTI

|  | S-033188   | Placebo    |
|--|------------|------------|
| <b>Summary statistics</b>                                  |            |            |
| - n  | 455        | 230        |
| - Median (hours)   | 47.1       | 71.9       |
| - 95% confidence interval (hours)                          | 44.0, 51.0 | 66.2, 79.4 |
| - Difference (vs Placebo) (hours)                          | -24.7      | ---        |
| <b>Stratified Generalized Wilcoxon test vs Placebo [a]</b> |            |            |
| - P-value  | <.0001     | ---        |

[a] Stratification factors: region and composite symptom scores at baseline

Patients who do not experience alleviation of symptoms are censored at the last observation time point.

Subset of patients whose time to alleviation of symptoms excluded cough was not missing.

Program : Q:/SDD/PROJECT/S033188/T0831/production/analysis/programs/tlf/t0831\_tab\_14\_2\_1\_5\_4\_s16019.sas

Output : Q:/SDD/PROJECT/S033188/T0831/production/analysis/tlf/E\_SAR\_T0831\_TAB14\_02\_01\_05\_04.rtf

Generated on : 20JUL2017 06:06

**Zeit bis zur Verbesserung der Influenza-Symptome (mit Modifikation vorbestehender Symptome)“ (TTIS) ohne Husten in CAPSTONE-2**Table 14.2.1.5 Analysis of Time to Improvement of Symptoms Excluding Cough (Sensitivity Analysis 4)  
Intention-to-treat Infected Population

|   | S-033188   | Placebo    | Oseltamivir |
|---|------------|------------|-------------|
| <b>Summary statistics</b>                                       |            |            |             |
| - n   | 385        | 385        | 388         |
| - Median (hours)  | 67.1       | 88.4       | 67.3        |
| - 95% confidence interval (hours)                               | 59.6, 72.5 | 77.9, 94.3 | 56.8, 72.7  |
| <b>Comparison with Placebo</b>                                  |            |            |             |
| - Median difference (hours)                                     | -21.2      | ---        | ---         |
| - P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a] | 0.0002     | ---        | ---         |
| <b>Comparison with Oseltamivir</b>                              |            |            |             |
| - Median difference (hours)                                     | -0.2       | ---        | ---         |
| - P-value derived from stratified generalized Wilcoxon test [a] | 0.8213     | ---        | ---         |

[a] Stratification factors: region, composite symptom scores at baseline, and preexisting and worsened symptom

Patients who did not experience improvement of symptoms were treated as censored at the last observation time point.

Subset of patients whose time to improvement of symptoms excluding cough were not missing

Program : Q:/SDD/PROJECT/S033188/T0832/production/analysis/programs/tlf/t0832\_tab\_14\_2\_1\_5.sas

Output : Q:/SDD/PROJECT/S033188/T0832/production/analysis/tlf/E\_SAR\_T0832\_TAB14\_2\_1\_5.rtf

Generated on : 09JUL2018 11:48

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen  
**Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“ (MID 7) aus RCT mit Baloxavir**

| Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 7)  | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                    | Statistische Analysen |                           |                      |                     |
|--|--------------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
|  |                                |                    | OR [95 % KI]          | ARR [95 % KI]             | rRR [95 % KI]        | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie   | Baloxavir                      | Placebo            |                       |                           |                      |                     |
| <i>Ansonsten gesunde Influenza-Patienten</i>   |                                |                    |                       |                           |                      |                     |
| <b>JapicCTI-153090<sup>b</sup></b><br>Anzahl Patienten <sup>c</sup>  | 89                             | 93                 |                       |                           |                      |                     |
| 24 h   | 57/88<br>(64,8)                | 57/93<br>(61,3)    | 1,14<br>[0,62; 2,1]   | 0,035<br>[-0,106; 0,175]  | 0,95<br>[0,76; 1,18] | 0,6733              |
| 120 h  | 86/89<br>(96,6)                | 91/93<br>(97,8)    | 0,56<br>[0,09; 3,57]  | -0,012<br>[-0,060; 0,035] | 1,01<br>[0,96; 1,06] | 0,5362              |
| 336 h  | 88/89<br>(98,9)                | 90/90<br>(100)     | 0,00<br>[0,00; NE]    | NE                        | NE                   | 0,2689              |
| <b>CAPSTONE-1</b><br>Anzahl Patienten <sup>c</sup>   | 450                            | 231                |                       |                           |                      |                     |
| 24 h   | 331/450<br>(73,6)              | 146/230<br>(63,5)  | 1,63<br>[1,15; 2,30]  | 0,101<br>[0,026; 0,175]   | 0,86<br>[0,77; 0,97] | 0,0055              |
| 48 h   | 403/447<br>(90,2)              | 187/229<br>(81,7)  | 2,20<br>[1,37; 3,55]  | 0,085<br>[0,028; 0,142]   | 0,91<br>[0,85; 0,97] | 0,0010              |
| 120 h  | 401/445<br>(90,1)              | 200/225<br>(88,9)  | 1,13<br>[0,67; 1,92]  | 0,012<br>[-0,037; 0,062]  | 0,99<br>[0,93; 1,04] | 0,6530              |
| 336 h  | 367/427<br>(85,9)              | 187/218<br>(85,8)  | 1,01<br>[0,63; 1,61]  | 0,002<br>[-0,055; 0,059]  | 1,00<br>[0,93; 1,07] | 0,9699              |
| 528 h  | 313/316<br>(99,1)              | 156/159<br>(98,1)  | 2,12<br>[0,41; 10,80] | 0,009<br>[-0,014; 0,033]  | 0,99<br>[0,97; 1,01] | 0,3574              |
| <i>Influenza-Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i>   |                                |                    |                       |                           |                      |                     |
| <b>CAPSTONE-2</b><br>Anzahl Patienten  | <b>Baloxavir</b>               | <b>Oseltamivir</b> |                       |                           |                      |                     |
|  | 376                            | 379                |                       |                           |                      |                     |
| 24 h   | 205/376<br>(54,5)              | 231/379<br>(60,9)  | 0,74<br>[0,55; 0,99]  | -0,064<br>[-0,135; 0,006] | 1,12<br>[0,99; 1,26] | 0,0451              |
| 48 h   | 280/374<br>(74,9)              | 283/373<br>(75,9)  | 0,93<br>[0,66; 1,29]  | -0,010<br>[-0,072; 0,052] | 1,01<br>[0,93; 1,10] | 0,6578              |
| 120 h  | 322/371<br>(86,8)              | 294/368<br>(79,9)  | 1,61<br>[1,08; 2,4]   | 0,069<br>[0,015; 0,123]   | 0,92<br>[0,86; 0,98] | 0,0178              |
| 336 h  | 323/366<br>(88,3)              | 322/364<br>(88,5)  | 0,95<br>[0,60; 1,50]  | -0,002<br>[-0,049; 0,044] | 1<br>[0,95; 1,06]    | 0,8249              |
| 528 h  | 89/155<br>(77,4)               | 112/133<br>(84,2)  | 0,59<br>[0,30; 1,16]  | -0,068<br>[-0,167; 0,030] | 1,09<br>[0,96; 1,23] | 0,1260              |
| <p>a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test<br/> b: Analyse von Patienten mit einem Körpergewicht &lt; 80 kg<br/> c: Anzahl Patienten an Tag 1<br/> Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; rRR: reverses Relatives Risiko Placebo bzw. Oseltamivir versus Baloxavir<br/> Quellen: Roche (2020a): CAPSTONE-1 (1601T0831): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 7). Eigene Berechnungen. Roche (2020b): CAPSTONE-2 (1602T0832): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 7). Eigene Berechnungen. Roche (2020c): JapicCTI-153090 (1518T0821): Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung (MID 7). Eigene Berechnungen.</p> |                                |                    |                       |                           |                      |                     |



**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40814

**Compliance and Mean**

|        |        | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |          | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |          |
|--------|--------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|        |        | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name   | Level  | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All    |        |                           |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Day 1  | n/a    | 90                        | 100,0 | 90                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 94                    | 100,0 | 94                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2  | n/a    | 89                        | 98,9  | 88                      | 98,9  | 15,13             | 16,90    | 94                    | 100,0 | 93                      | 98,9  | 12,38             | 16,52    |
| Day 6  | n/a    | 89                        | 98,9  | 89                      | 100,0 | 50,57             | 19,57    | 93                    | 98,9  | 93                      | 100,0 | 45,52             | 20,22    |
| Day 9  | n/a    | 89                        | 98,9  | 88                      | 98,9  | 55,26             | 20,22    | 93                    | 98,9  | 92                      | 98,9  | 53,95             | 18,89    |
| Day 15 | n/a    | 89                        | 98,9  | 89                      | 100,0 | 58,58             | 19,20    | 92                    | 97,9  | 90                      | 97,8  | 57,17             | 18,30    |
| Sex    |        |                           |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Day 1  | Male   | 52                        | 100,0 | 52                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 55                    | 100,0 | 55                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2  | Male   | 52                        | 100,0 | 51                      | 98,1  | 9,89              | 12,54    | 55                    | 100,0 | 55                      | 100,0 | 12,35             | 17,43    |
| Day 6  | Male   | 52                        | 100,0 | 52                      | 100,0 | 48,73             | 18,47    | 55                    | 100,0 | 55                      | 100,0 | 42,16             | 21,04    |
| Day 9  | Male   | 52                        | 100,0 | 52                      | 100,0 | 52,08             | 19,66    | 55                    | 100,0 | 54                      | 98,2  | 51,28             | 19,24    |
| Day 15 | Male   | 52                        | 100,0 | 52                      | 100,0 | 57,79             | 17,46    | 55                    | 100,0 | 53                      | 96,4  | 55,04             | 18,63    |
| Day 1  | Female | 38                        | 100,0 | 38                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 39                    | 100,0 | 39                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2  | Female | 37                        | 97,4  | 37                      | 100,0 | 22,35             | 19,47    | 39                    | 100,0 | 38                      | 97,4  | 12,43             | 15,35    |
| Day 6  | Female | 37                        | 97,4  | 37                      | 100,0 | 53,16             | 21,00    | 38                    | 97,4  | 38                      | 100,0 | 50,38             | 18,15    |
| Day 9  | Female | 37                        | 97,4  | 36                      | 97,3  | 59,86             | 20,40    | 38                    | 97,4  | 38                      | 100,0 | 57,74             | 17,94    |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40814

**Compliance and Mean**

|  |         | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |           |
|--|---------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|  |         | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                                     | Level   | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Day 15                                   | Female  | 37                        | 97,4  | 37                      | 100,0 | 59,70             | 21,60     | 37                    | 94,9  | 37                      | 100,0 | 60,22             | 17,61     |
| Composite symptom score at baseline      |         |                           |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Day 1                                    | <= 11   | 31                        | 100,0 | 31                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| Day 2                                    | <= 11   | 31                        | 100,0 | 31                      | 100,0 | 10,58             | 16,12     | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 8,84              | 18,43     |
| Day 6                                    | <= 11   | 31                        | 100,0 | 31                      | 100,0 | 42,00             | 18,55     | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 37,96             | 20,94     |
| Day 9                                    | <= 11   | 31                        | 100,0 | 30                      | 96,8  | 48,60             | 20,03     | 34                    | 100,0 | 33                      | 97,1  | 45,56             | 19,09     |
| Day 15                                   | <= 11   | 31                        | 100,0 | 31                      | 100,0 | 49,39             | 20,87     | 34                    | 100,0 | 33                      | 97,1  | 48,95             | 17,81     |
| Day 1                                    | >= 12   | 59                        | 100,0 | 59                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 60                    | 100,0 | 60                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| Day 2                                    | >= 12   | 58                        | 98,3  | 57                      | 98,3  | 17,61             | 16,93     | 60                    | 100,0 | 59                      | 98,3  | 14,42             | 15,11     |
| Day 6                                    | >= 12   | 58                        | 98,3  | 58                      | 100,0 | 55,16             | 18,68     | 59                    | 98,3  | 59                      | 100,0 | 49,88             | 18,61     |
| Day 9                                    | >= 12   | 58                        | 98,3  | 58                      | 100,0 | 58,71             | 19,61     | 59                    | 98,3  | 59                      | 100,0 | 58,64             | 17,21     |
| Day 15                                   | >= 12   | 58                        | 98,3  | 58                      | 100,0 | 63,50             | 16,41     | 58                    | 96,7  | 57                      | 98,3  | 61,93             | 16,97     |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |         |                           |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Day 1                                    | A/H1pdm | 54                        | 100,0 | 54                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 64                    | 100,0 | 64                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| Day 2                                    | A/H1pdm | 53                        | 98,1  | 53                      | 100,0 | 19,01             | 17,63     | 64                    | 100,0 | 64                      | 100,0 | 11,75             | 16,74     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40814

**Compliance and Mean**

|        |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |           |
|--------|---------------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|        |               | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name   | Level         | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Day 6  | A/H1pdm       | 53                        | 98,1  | 53                      | 100,0 | 53,81             | 19,10     | 64                    | 100,0 | 64                      | 100,0 | 47,57             | 20,42     |
| Day 9  | A/H1pdm       | 53                        | 98,1  | 52                      | 98,1  | 60,58             | 17,26     | 64                    | 100,0 | 63                      | 98,4  | 54,83             | 19,70     |
| Day 15 | A/H1pdm       | 53                        | 98,1  | 53                      | 100,0 | 62,09             | 17,54     | 63                    | 98,4  | 62                      | 98,4  | 57,84             | 19,01     |
| Day 1  | A/H3          | 11                        | 100,0 | 11                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 6                     | 100,0 | 6                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| Day 2  | A/H3          | 11                        | 100,0 | 10                      | 90,9  | 19,50             | 18,02     | 6                     | 100,0 | 6                       | 100,0 | 21,67             | 26,39     |
| Day 6  | A/H3          | 11                        | 100,0 | 11                      | 100,0 | 51,18             | 19,06     | 6                     | 100,0 | 6                       | 100,0 | 46,67             | 21,37     |
| Day 9  | A/H3          | 11                        | 100,0 | 11                      | 100,0 | 45,09             | 25,32     | 6                     | 100,0 | 6                       | 100,0 | 53,33             | 15,38     |
| Day 15 | A/H3          | 11                        | 100,0 | 11                      | 100,0 | 59,27             | 18,11     | 6                     | 100,0 | 6                       | 100,0 | 54,17             | 16,86     |
| Day 1  | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 22                    | 100,0 | 22                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| Day 2  | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 4,64              | 10,17     | 22                    | 100,0 | 21                      | 95,5  | 11,38             | 13,06     |
| Day 6  | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 42,32             | 18,74     | 21                    | 95,5  | 21                      | 100,0 | 40,43             | 19,69     |
| Day 9  | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 48,05             | 20,34     | 21                    | 95,5  | 21                      | 100,0 | 53,29             | 17,87     |
| Day 15 | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 49,36             | 21,14     | 21                    | 95,5  | 20                      | 95,2  | 58,20             | 16,53     |
| Day 1  | Miscellaneous | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight &lt; 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |          | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |          |
|--|---------------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|  |               | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name                                     | Level         | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| Day 2                                    | Miscellaneous | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 9,00              | 5,29     | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 15,00             | 0,00     |
| Day 6                                    | Miscellaneous | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 51,67             | 28,87    | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 30,00             | 0,00     |
| Day 9                                    | Miscellaneous | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 53,33             | 27,54    | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 35,00             | 7,07     |
| Day 15                                   | Miscellaneous | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 61,67             | 24,66    | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 35,00             | 7,07     |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |               |                           |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Day 1                                    | A             | 65                        | 100,0 | 65                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 70                    | 100,0 | 70                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2                                    | A             | 64                        | 98,5  | 63                      | 98,4  | 19,09             | 17,55    | 70                    | 100,0 | 70                      | 100,0 | 12,60             | 17,72    |
| Day 6                                    | A             | 64                        | 98,5  | 64                      | 100,0 | 53,36             | 18,97    | 70                    | 100,0 | 70                      | 100,0 | 47,49             | 20,34    |
| Day 9                                    | A             | 64                        | 98,5  | 63                      | 98,4  | 57,87             | 19,58    | 70                    | 100,0 | 69                      | 98,6  | 54,70             | 19,27    |
| Day 15                                   | A             | 64                        | 98,5  | 64                      | 100,0 | 61,61             | 17,52    | 69                    | 98,6  | 68                      | 98,6  | 57,52             | 18,74    |
| Day 1                                    | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 22                    | 100,0 | 22                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2                                    | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 4,64              | 10,17    | 22                    | 100,0 | 21                      | 95,5  | 11,38             | 13,06    |
| Day 6                                    | B             | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 42,32             | 18,74    | 21                    | 95,5  | 21                      | 100,0 | 40,43             | 19,69    |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

|                                  |                     | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |          | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |          |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|                                  |                     | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name                             | Level               | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| Day 9                            | B                   | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 48,05             | 20,34    | 21                    | 95,5  | 21                      | 100,0 | 53,29             | 17,87    |
| Day 15                           | B                   | 22                        | 100,0 | 22                      | 100,0 | 49,36             | 21,14    | 21                    | 95,5  | 20                      | 95,2  | 58,20             | 16,53    |
| Day 1                            | Miscellaneous       | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2                            | Miscellaneous       | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 9,00              | 5,29     | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 15,00             | 0,00     |
| Day 6                            | Miscellaneous       | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 51,67             | 28,87    | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 30,00             | 0,00     |
| Day 9                            | Miscellaneous       | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 53,33             | 27,54    | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 35,00             | 7,07     |
| Day 15                           | Miscellaneous       | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 61,67             | 24,66    | 2                     | 100,0 | 2                       | 100,0 | 35,00             | 7,07     |
| Time to treatment from flu onset |                     |                           |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Day 1                            | >= 0 to <= 24 hours | 36                        | 100,0 | 36                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 49                    | 100,0 | 49                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2                            | >= 0 to <= 24 hours | 35                        | 97,2  | 35                      | 100,0 | 14,93             | 15,84    | 49                    | 100,0 | 49                      | 100,0 | 9,58              | 15,81    |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight &lt; 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

|                               |                     | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |          | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |          |
|-------------------------------|---------------------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|                               |                     | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name                          | Level               | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| Day 6                         | >= 0 to <= 24 hours | 35                        | 97,2  | 35                      | 100,0 | 47,06             | 19,91    | 49                    | 100,0 | 49                      | 100,0 | 44,56             | 19,95    |
| Day 9                         | >= 0 to <= 24 hours | 35                        | 97,2  | 35                      | 100,0 | 52,80             | 20,65    | 49                    | 100,0 | 48                      | 98,0  | 53,26             | 18,57    |
| Day 15                        | >= 0 to <= 24 hours | 35                        | 97,2  | 35                      | 100,0 | 56,71             | 19,61    | 48                    | 98,0  | 47                      | 97,9  | 57,11             | 18,18    |
| Day 1                         | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 100,0 | 54                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 45                    | 100,0 | 45                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2                         | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 100,0 | 53                      | 98,1  | 15,26             | 17,71    | 45                    | 100,0 | 44                      | 97,8  | 15,50             | 16,91    |
| Day 6                         | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 100,0 | 54                      | 100,0 | 52,85             | 19,19    | 44                    | 97,8  | 44                      | 100,0 | 46,59             | 20,70    |
| Day 9                         | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 100,0 | 53                      | 98,1  | 56,89             | 19,96    | 44                    | 97,8  | 44                      | 100,0 | 54,70             | 19,41    |
| Day 15                        | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 100,0 | 54                      | 100,0 | 59,80             | 19,01    | 44                    | 97,8  | 43                      | 97,7  | 57,23             | 18,64    |
| Meals before and after dosing |                     |                           |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight &lt; 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

|        |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |          | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |          |
|--------|--|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|        |  | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name   | Level                                    | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| Day 1  | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 100,0 | 38                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2  | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 100,0 | 38                      | 100,0 | 13,39             | 14,64    | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 14,52             | 15,94    |
| Day 6  | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 100,0 | 38                      | 100,0 | 52,63             | 21,49    | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 45,11             | 19,72    |
| Day 9  | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 100,0 | 38                      | 100,0 | 55,29             | 23,25    | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 53,05             | 19,31    |
| Day 15 | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 100,0 | 38                      | 100,0 | 60,26             | 20,61    | 33                    | 97,1  | 32                      | 97,0  | 55,74             | 18,11    |
|        |  |                           |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Day 1  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 100,0 | 29                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 0,00              | 0,00     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight &lt; 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

|        |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |           |
|--------|--|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|        |  | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name   | Level                                    | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Day 2  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 96,6  | 28                      | 100,0 | 14,25             | 18,13     | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 14,18             | 18,42     |
| Day 6  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 96,6  | 28                      | 100,0 | 46,25             | 16,31     | 34                    | 100,0 | 34                      | 100,0 | 44,41             | 20,72     |
| Day 9  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 96,6  | 28                      | 100,0 | 52,07             | 14,93     | 34                    | 100,0 | 33                      | 97,1  | 53,30             | 19,04     |
| Day 15 | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 96,6  | 28                      | 100,0 | 54,36             | 14,95     | 34                    | 100,0 | 33                      | 97,1  | 55,97             | 19,01     |
| Day 1  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 100,0 | 20                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 22                    | 100,0 | 22                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

|        |                                   | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |          | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |          |
|--------|-----------------------------------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|        |                                   | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name   | Level                             | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| Day 2  | Dosing > 4 hours from food intake | 20                        | 100,0 | 20                      | 100,0 | 20,28             | 19,58    | 22                    | 100,0 | 22                      | 100,0 | 6,84              | 14,54    |
| Day 6  | Dosing > 4 hours from food intake | 20                        | 100,0 | 20                      | 100,0 | 50,95             | 20,71    | 22                    | 100,0 | 22                      | 100,0 | 48,84             | 21,10    |
| Day 9  | Dosing > 4 hours from food intake | 20                        | 100,0 | 19                      | 95,0  | 57,84             | 21,75    | 22                    | 100,0 | 22                      | 100,0 | 56,61             | 19,31    |
| Day 15 | Dosing > 4 hours from food intake | 20                        | 100,0 | 20                      | 100,0 | 59,35             | 22,24    | 22                    | 100,0 | 22                      | 100,0 | 59,98             | 18,95    |
|        |                                   |                           |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Day 1  | Missing                           | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 4                     | 100,0 | 4                       | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| Day 2  | Missing                           | 3                         | 100,0 | 2                       | 66,7  | 9,00              | 1,41     | 4                     | 100,0 | 3                       | 75,0  | 8,33              | 7,64     |
| Day 6  | Missing                           | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 62,33             | 9,29     | 3                     | 75,0  | 3                       | 100,0 | 38,33             | 20,21    |
| Day 9  | Missing                           | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 68,33             | 7,64     | 3                     | 75,0  | 3                       | 100,0 | 51,67             | 16,07    |
| Day 15 | Missing                           | 3                         | 100,0 | 3                       | 100,0 | 71,67             | 8,50     | 3                     | 75,0  | 3                       | 100,0 | 65,00             | 5,00     |

Vaccination status

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40814

**Compliance and Mean**

|        |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=94)        |       |                         |       |                   |           |
|--------|-------|---------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|        |       | Patients                  |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name   | Level | in study <sup>1</sup>     | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Day 1  | Yes   | 32                        | 100,0 | 32                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 30                    | 100,0 | 30                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| Day 2  | Yes   | 32                        | 100,0 | 32                      | 100,0 | 21,48             | 18,59     | 30                    | 100,0 | 30                      | 100,0 | 14,37             | 16,04     |
| Day 6  | Yes   | 32                        | 100,0 | 32                      | 100,0 | 48,97             | 19,81     | 30                    | 100,0 | 30                      | 100,0 | 43,83             | 19,28     |
| Day 9  | Yes   | 32                        | 100,0 | 31                      | 96,9  | 50,65             | 23,42     | 30                    | 100,0 | 30                      | 100,0 | 51,53             | 18,86     |
| Day 15 | Yes   | 32                        | 100,0 | 32                      | 100,0 | 55,13             | 21,97     | 30                    | 100,0 | 30                      | 100,0 | 54,47             | 18,70     |
|        |       |                           |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Day 1  | No    | 58                        | 100,0 | 58                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 64                    | 100,0 | 64                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| Day 2  | No    | 57                        | 98,3  | 56                      | 98,2  | 11,50             | 14,83     | 64                    | 100,0 | 63                      | 98,4  | 11,43             | 16,79     |
| Day 6  | No    | 57                        | 98,3  | 57                      | 100,0 | 51,47             | 19,56     | 63                    | 98,4  | 63                      | 100,0 | 46,32             | 20,75     |
| Day 9  | No    | 57                        | 98,3  | 57                      | 100,0 | 57,77             | 17,98     | 63                    | 98,4  | 62                      | 98,4  | 55,12             | 18,94     |
| Day 15 | No    | 57                        | 98,3  | 57                      | 100,0 | 60,53             | 17,36     | 62                    | 96,9  | 60                      | 96,8  | 58,52             | 18,10     |
|        |       |                           |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |

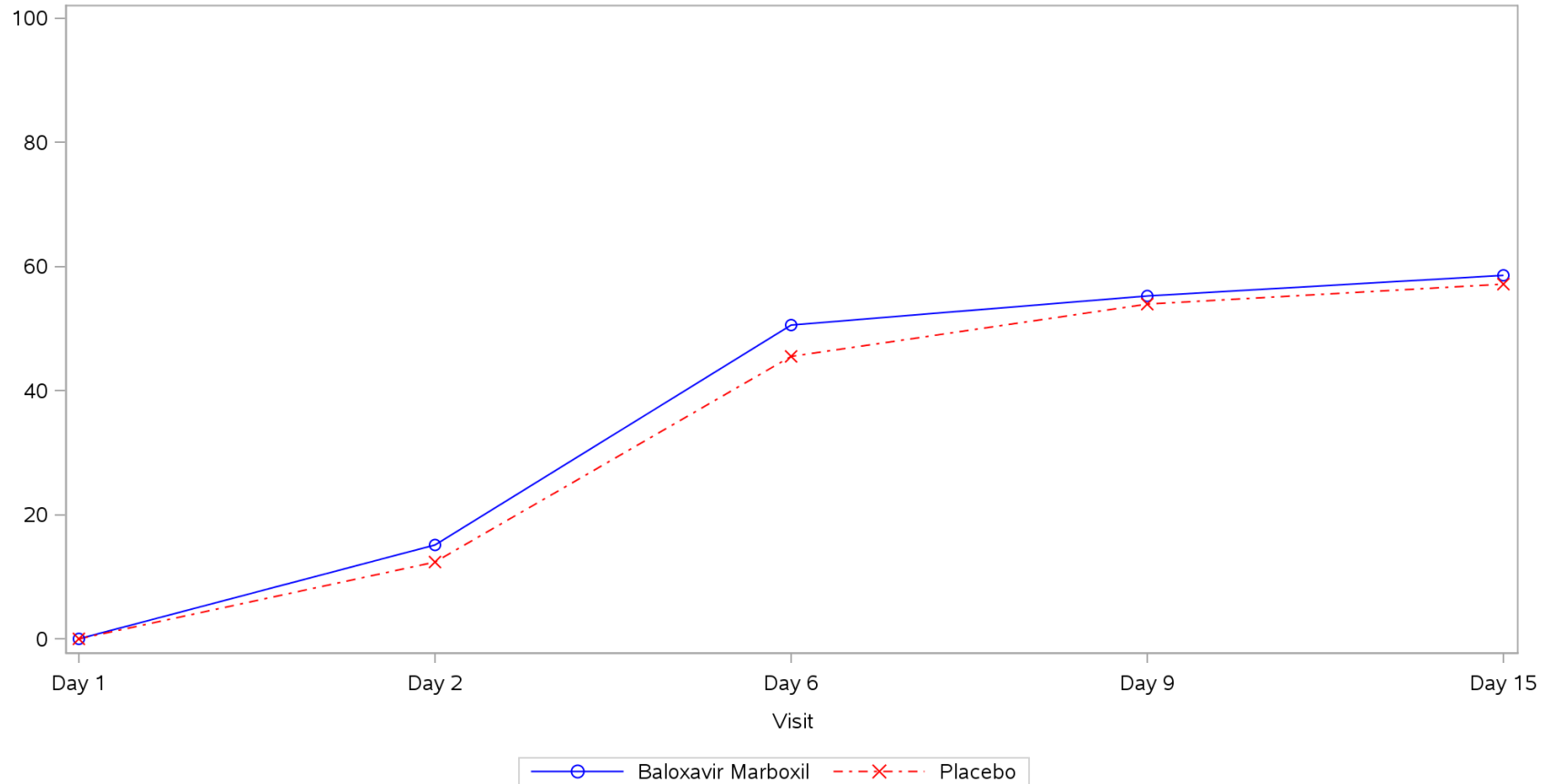
<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

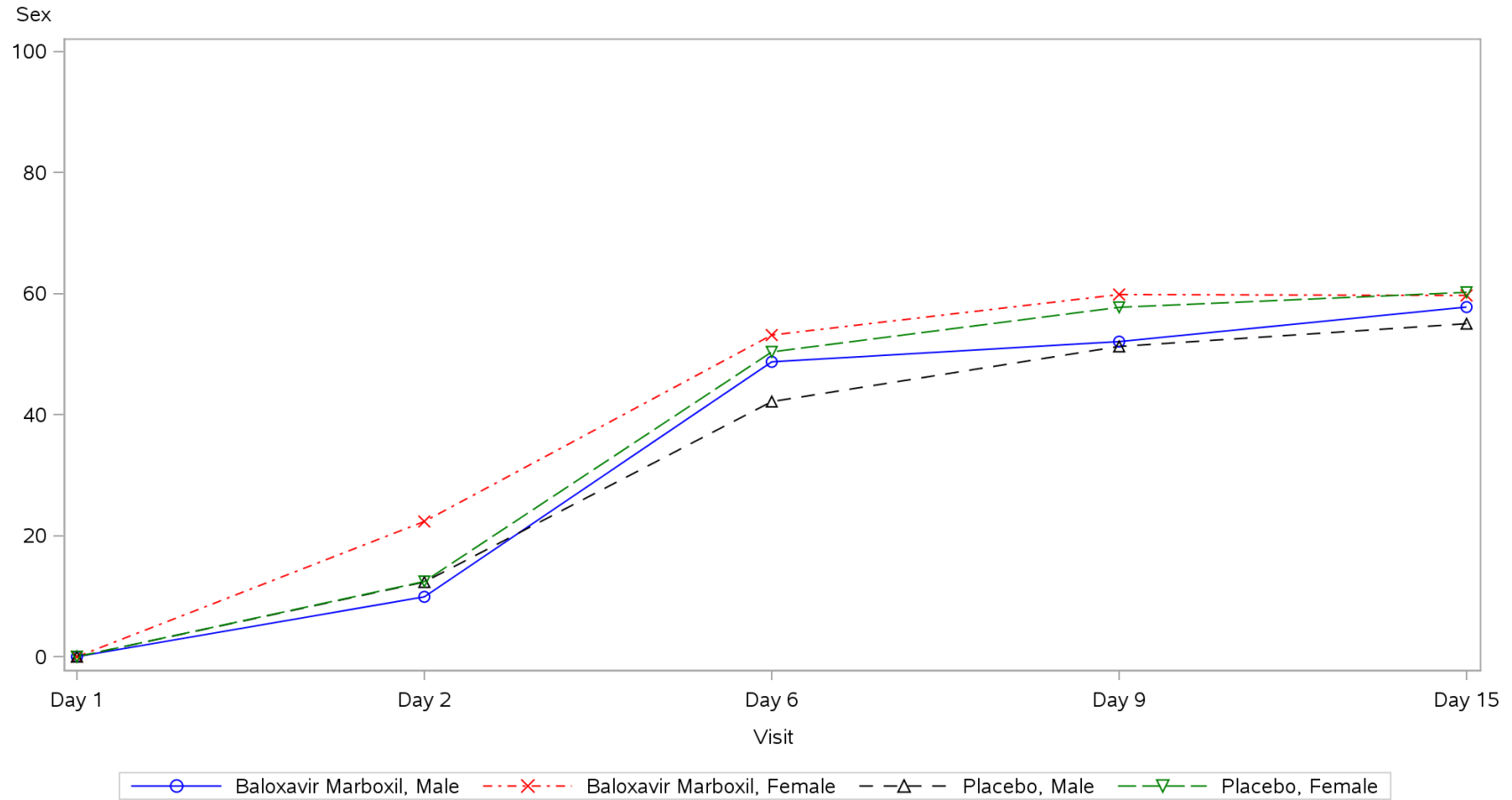
**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**

All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
13AUG2020 10:04

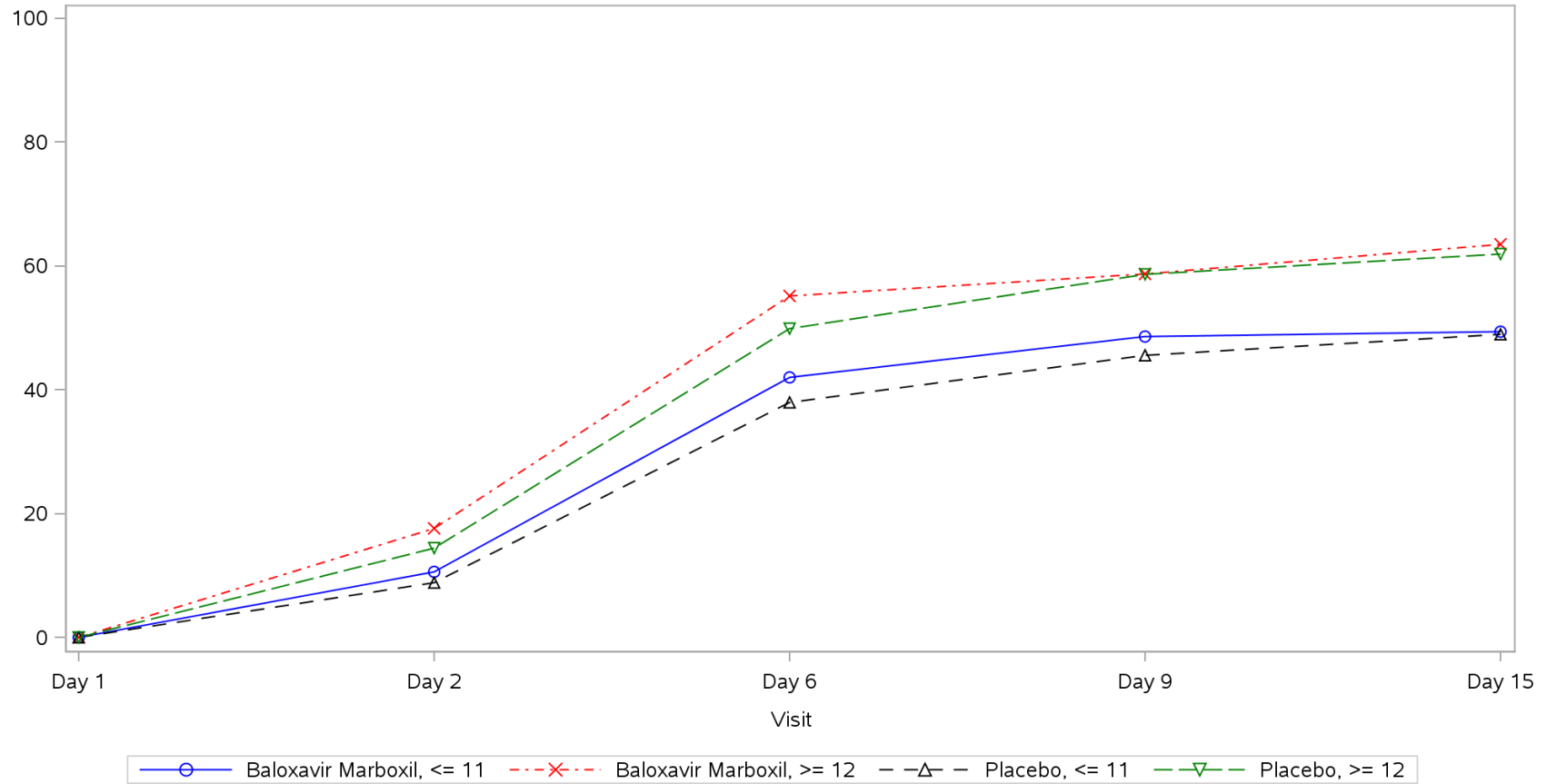
**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
13AUG2020 10:04

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**

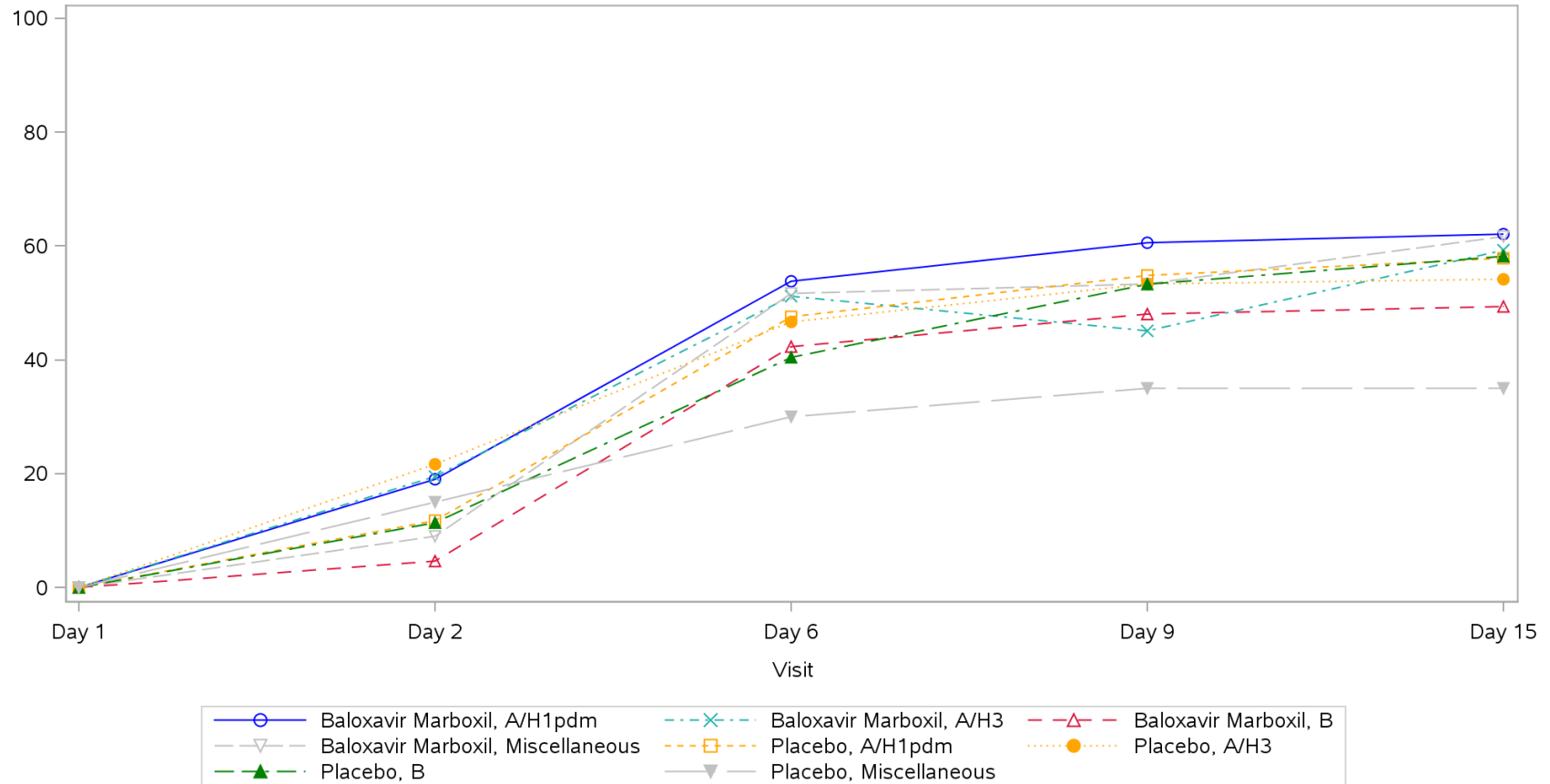
Composite symptom score at baseline



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
13AUG2020 10:04

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**

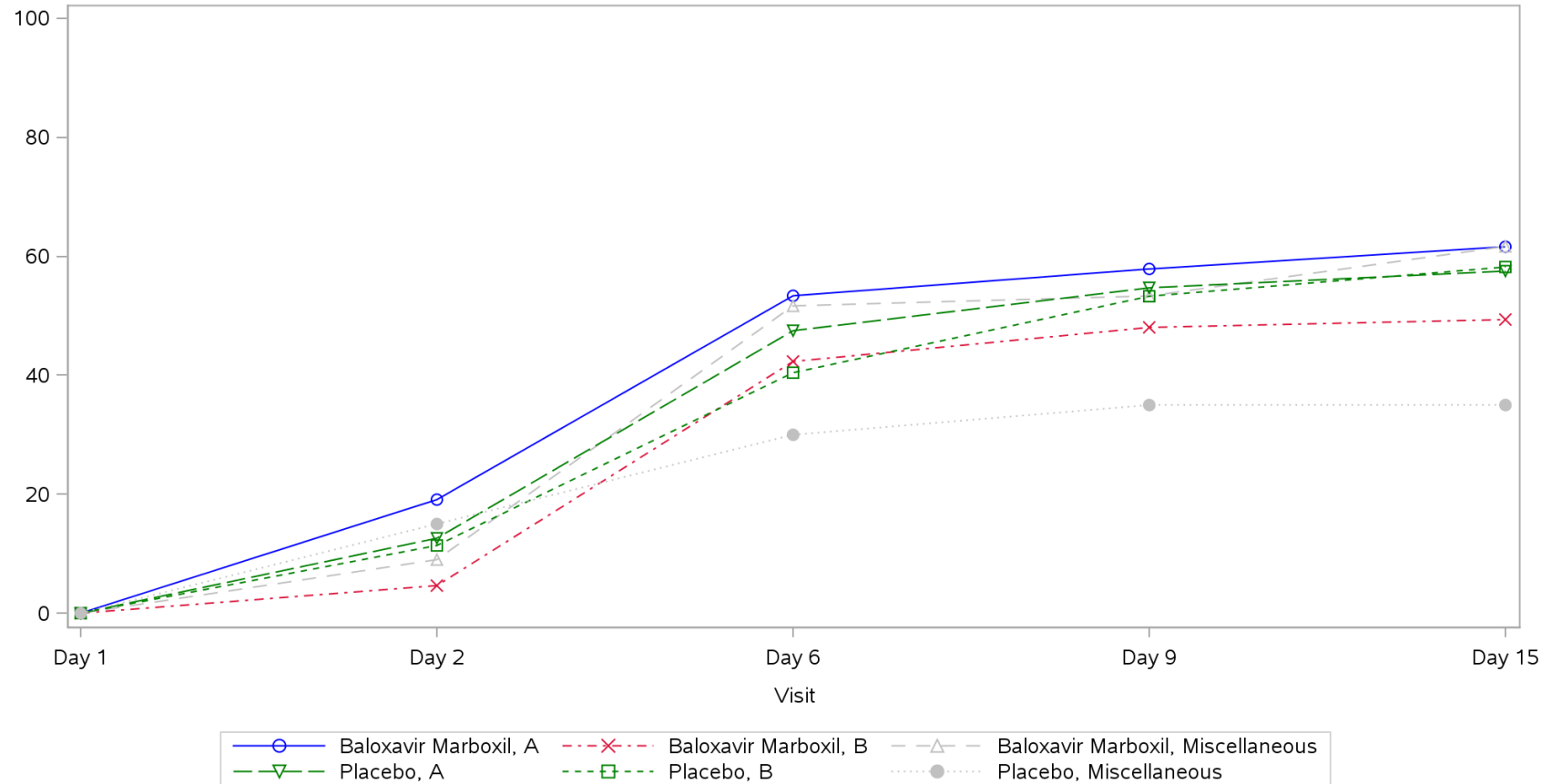
Influenza virus type based on RT-PCR - 1



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:04

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**

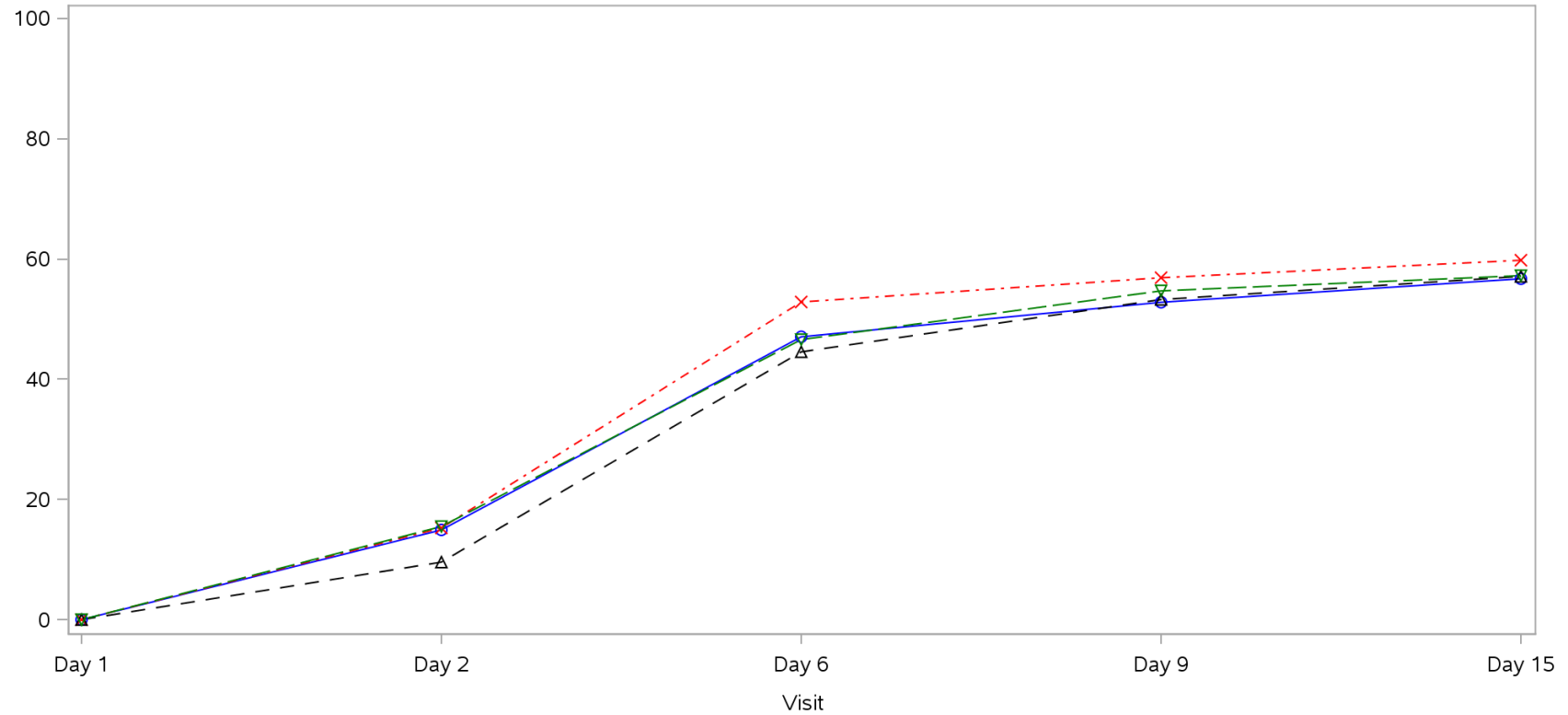
Influenza virus type based on RT-PCR - 2



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:04

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**

Time to treatment from flu onset



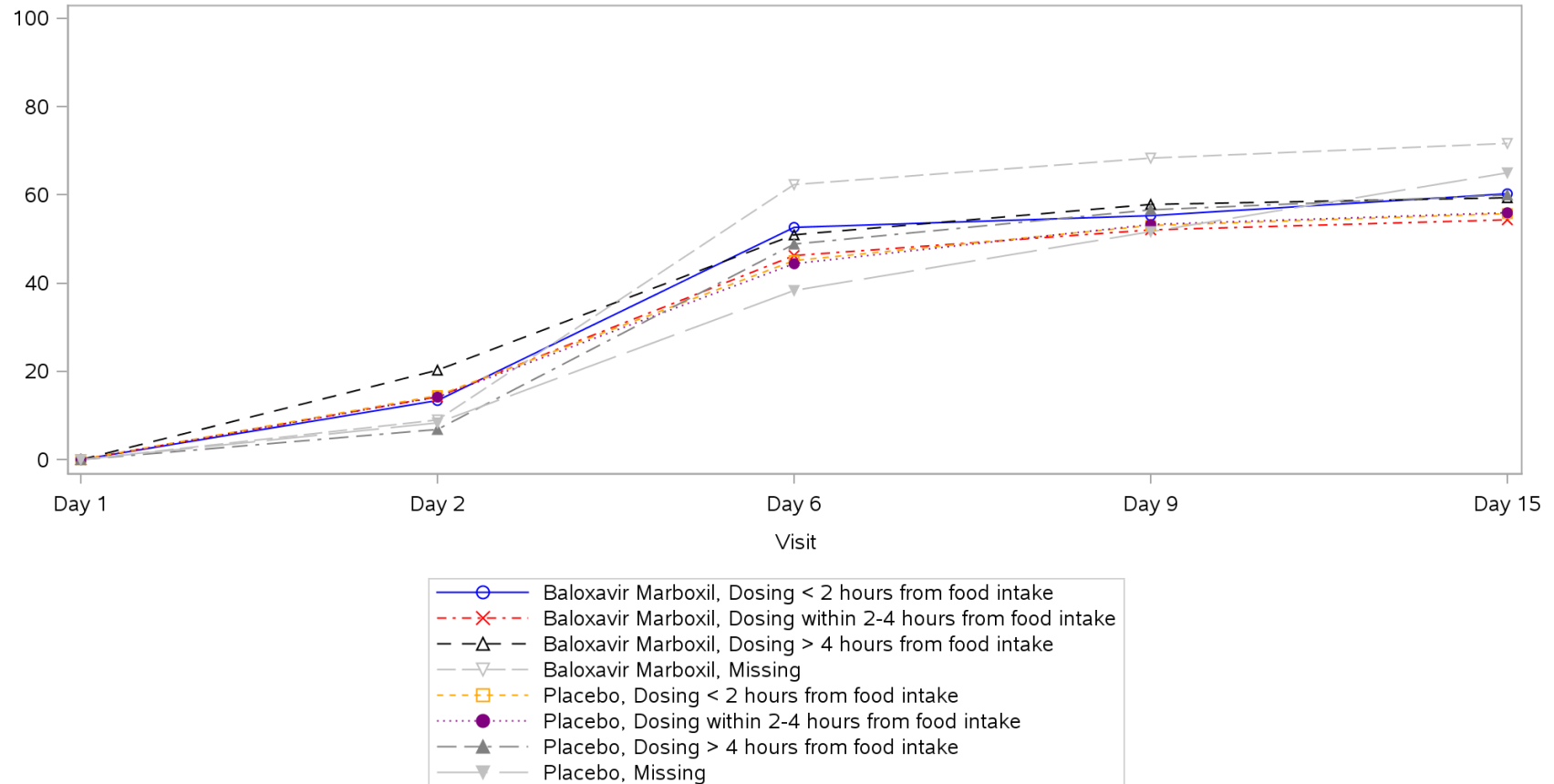
—○— Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours    
 - - × - - Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours  
- - △ - - Placebo, >= 0 to <= 24 hours    
 - - ▽ - - Placebo, > 24 to <= 48 hours

Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:04



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**

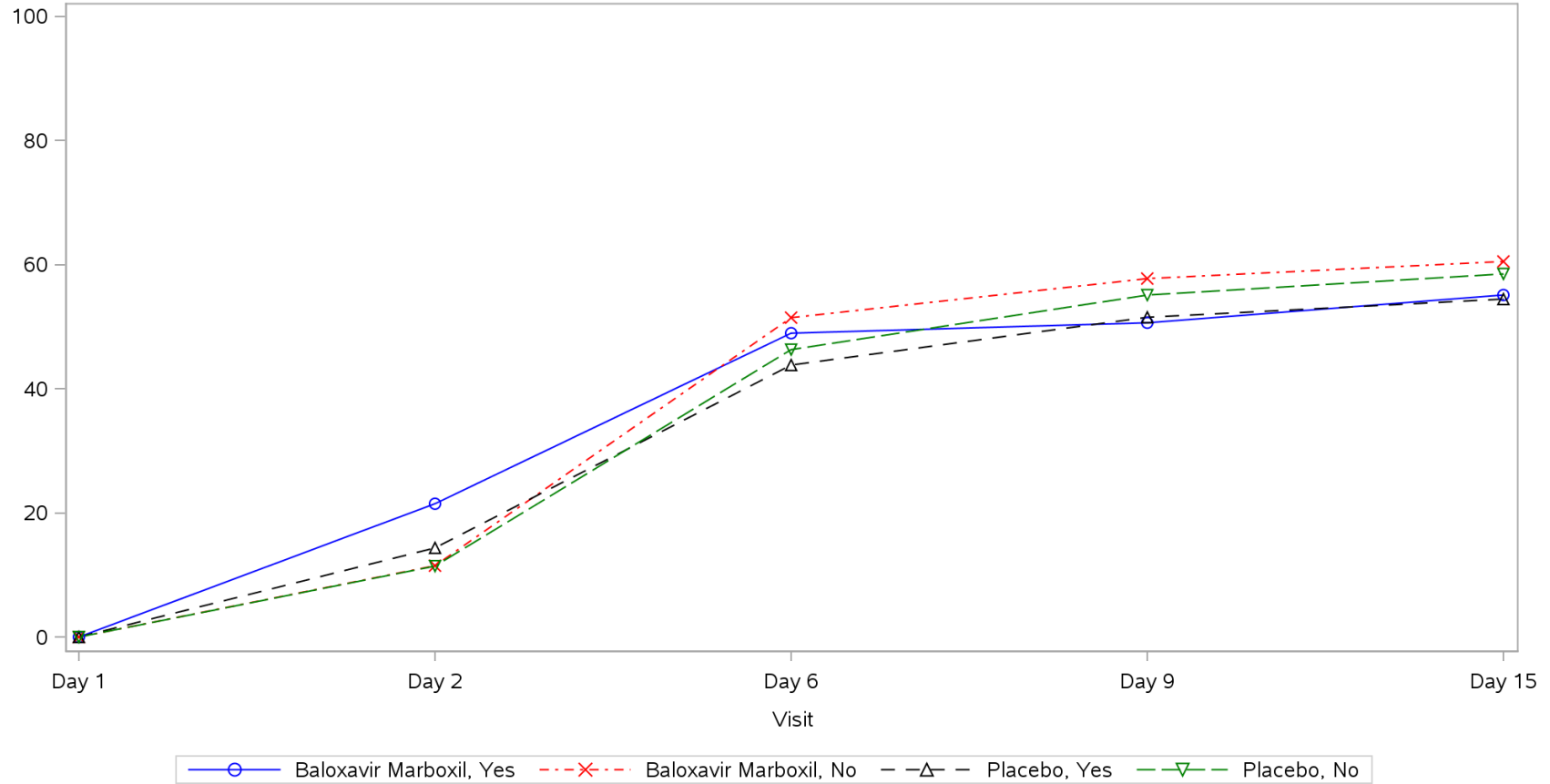
Meals before and after dosing



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:04

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40814**

Vaccination status



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ../CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
13AUG2020 10:04

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Adjusted Analysis by Composite Symptom Score at Baseline, Smoking status

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|              |      |       | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |          |
|--------------|------|-------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|----------|
|              |      |       | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |          |
| Endpoint     | Name | Level | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method   |
| EQ-5D-5L VAS | All  | n/a   | 89                        | 89                  | 89                      | 34,89      | 0,63         | 93             | 93                  | 93                      | 33,78      | 0,62         | 1,11   | 0,84         | -0,54       | 2,75        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | adjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value. In addition, for the total population, adjusted for randomization

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mmrn\_adj\_VAS\_PRO\_WGHT80\_ITTI.xls

03AUG2020 11:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|              |      |       | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|--------------|------|-------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|              |      |       | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint     | Name | Level | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
| EQ-5D-5L VAS | All  | n/a   | 89                        | 89                  | 89                      | 35,41      | 0,60         | 93             | 93                  | 93                      | 34,28      | 0,59         | 1,12   | 0,84         | -0,54       | 2,78        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|              | Sex  | Male  | 52                        | 52                  | 52                      | 32,91      | 0,79         | 55             | 55                  | 55                      | 32,90      | 0,78         | 0,02   | 1,11         | -2,18       | 2,21        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|-------------------------------------|--------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                     |        | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                | Level  | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |                                     | Female | 37                        | 37                  | 37                      | 38,94      | 0,90         | 38             | 38                  | 38                      | 36,23      | 0,89         | 2,71   | 1,27         | 0,21        | 5,21        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31                        | 31                  | 31                      | 29,64      | 0,99         | 34             | 34                  | 34                      | 28,68      | 0,95         | 0,96   | 1,37         | -1,76       | 3,68        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |         | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|--|---------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |         | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                     | Level   | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |  | >= 12   | 58                        | 58                  | 58                      | 38,59      | 0,75         | 59             | 59                  | 59                      | 37,37      | 0,74         | 1,22   | 1,05         | -0,85       | 3,29        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm | 53                        | 53                  | 53                      | 37,60      | 0,75         | 64             | 64                  | 64                      | 35,64      | 0,69         | 1,96   | 1,02         | -0,05       | 3,97        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |      |       | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|------|-------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |      |       | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name | Level | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |      | A/H3  | 11                        | 11                  | 11                      | 34,76      | 2,51         | 6              | 6                   | 6                       | 35,73      | 3,37         | -0,97  | 4,20         | -9,70       | 7,75        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | B     | 22                        | 22                  | 22                      | 31,53      | 1,04         | 21             | 21                  | 21                      | 29,88      | 1,07         | 1,66   | 1,52         | -1,36       | 4,67        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|--|---------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |               | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                     | Level         | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |  | Miscellaneous | 3                         | 3                   | 3                       | 26,82      | 5,26         | 2              | 2                   | 2                       | 35,47      | 7,12         | -8,65  | 10,72        | -37,02      | 19,71       | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 64                        | 64                  | 64                      | 37,11      | 0,73         | 70             | 70                  | 70                      | 35,62      | 0,70         | 1,49   | 1,01         | -0,51       | 3,49        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |      |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|------|---------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |      |               | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name | Level         | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |      | B             | 22                        | 22                  | 22                      | 31,53      | 1,04         | 21             | 21                  | 21                      | 29,88      | 1,07         | 1,66   | 1,52         | -1,36       | 4,67        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | Miscellaneous | 3                         | 3                   | 3                       | 26,82      | 5,26         | 2              | 2                   | 2                       | 35,47      | 7,12         | -8,65  | 10,72        | -37,02      | 19,71       | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                  |                     | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|----------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                  |                     | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                             | Level               | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours | 35                        | 35                  | 35                      | 33,73      | 0,89         | 49             | 49                  | 49                      | 33,31      | 0,76         | 0,41   | 1,17         | -1,90       | 2,73        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                  | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 54                  | 54                      | 36,63      | 0,81         | 44             | 44                  | 44                      | 35,20      | 0,90         | 1,44   | 1,21         | -0,96       | 3,83        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                               |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|-------------------------------|--|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                               |  | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                          | Level                                    | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 38                  | 38                      | 35,67      | 1,04         | 34             | 34                  | 34                      | 34,41      | 1,10         | 1,25   | 1,52         | -1,75       | 4,26        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 28                  | 28                      | 33,71      | 1,00         | 34             | 34                  | 34                      | 33,29      | 0,91         | 0,42   | 1,36         | -2,27       | 3,10        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |      |                                   | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |      |                                   | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name | Level                             | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |      | Dosing > 4 hours from food intake | 20                        | 20                  | 20                      | 37,15      | 1,09         | 22             | 22                  | 22                      | 34,93      | 1,04         | 2,22   | 1,51         | -0,78       | 5,22        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | Missing                           | 3                         | 3                   | 3                       | 38,29      | 2,61         | 3              | 3                   | 3                       | 36,48      | 2,48         | 1,82   | 4,03         | -7,81       | 11,44       | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40814

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                    |       | Baloxavir Marboxil (N=89) |                     |                         |            |              | Placebo (N=93) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|--------------------|-------|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                    |       | N                         |                     | Statistics              |            |              | N              |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name               | Level | Total                     | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total          | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Vaccination status | Yes   | 32                        | 32                  | 32                      | 34,35      | 1,00         | 30             | 30                  | 30                      | 33,78      | 1,03         | 0,57   | 1,44         | -2,29       | 3,43        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                    | No    | 57                        | 57                  | 57                      | 35,88      | 0,74         | 63             | 63                  | 63                      | 34,61      | 0,71         | 1,27   | 1,03         | -0,75       | 3,30        | Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 452                     | 99,1 | 0,00              | 0,00      | 231                   | 100,0 | 231                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 368                     | 80,7 | 7,33              | 18,12     | 231                   | 100,0 | 194                     | 84,0  | 6,92              | 16,20     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 440                     | 96,7 | 19,09             | 21,22     | 231                   | 100,0 | 220                     | 95,2  | 13,15             | 18,26     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 358                     | 79,0 | 28,62             | 22,44     | 230                   | 99,6  | 195                     | 84,8  | 19,49             | 19,28     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 440                     | 97,1 | 35,20             | 22,99     | 230                   | 99,6  | 222                     | 96,5  | 24,47             | 20,99     |
| 60 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 346                     | 76,5 | 39,54             | 23,46     | 228                   | 98,7  | 180                     | 78,9  | 29,82             | 21,72     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 427                     | 94,5 | 43,34             | 23,60     | 227                   | 98,3  | 215                     | 94,7  | 34,25             | 23,47     |
| 84 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 375                     | 83,0 | 45,27             | 23,28     | 227                   | 98,3  | 201                     | 88,5  | 39,01             | 22,57     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 425                     | 94,0 | 48,88             | 23,40     | 227                   | 98,3  | 216                     | 95,2  | 41,73             | 22,66     |
| 108 hours | n/a   | 450                        | 98,7  | 383                     | 85,1 | 50,77             | 22,90     | 227                   | 98,3  | 188                     | 82,8  | 44,41             | 23,21     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 413                     | 92,0 | 52,29             | 23,80     | 227                   | 98,3  | 212                     | 93,4  | 48,25             | 23,14     |
| 132 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 377                     | 84,3 | 54,09             | 22,83     | 227                   | 98,3  | 195                     | 85,9  | 49,72             | 23,43     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 401                     | 89,7 | 54,38             | 22,63     | 227                   | 98,3  | 199                     | 87,7  | 51,47             | 22,35     |
| 156 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 383                     | 85,9 | 55,22             | 22,58     | 227                   | 98,3  | 189                     | 83,3  | 53,13             | 21,22     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 399                     | 89,5 | 56,53             | 22,65     | 227                   | 98,3  | 197                     | 86,8  | 54,35             | 20,99     |
| 180 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 377                     | 84,5 | 56,45             | 21,93     | 227                   | 98,3  | 199                     | 87,7  | 54,30             | 22,68     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403                     | 90,4 | 57,22             | 22,40     | 227                   | 98,3  | 197                     | 86,8  | 55,44             | 22,17     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 204 hours | n/a   | 445                        | 97,6  | 213                     | 47,9 | 58,79             | 21,36     | 227                   | 98,3  | 110                     | 48,5  | 56,48             | 22,25     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 220                     | 49,5 | 57,53             | 21,98     | 227                   | 98,3  | 110                     | 48,5  | 57,42             | 21,93     |
| 240 hours | n/a   | 445                        | 97,6  | 417                     | 93,7 | 59,19             | 22,20     | 226                   | 97,8  | 210                     | 92,9  | 58,31             | 22,05     |
| 264 hours | n/a   | 445                        | 97,6  | 407                     | 91,5 | 59,86             | 21,89     | 226                   | 97,8  | 203                     | 89,8  | 58,31             | 21,85     |
| 288 hours | n/a   | 445                        | 97,6  | 405                     | 91,0 | 60,27             | 22,38     | 225                   | 97,4  | 208                     | 92,4  | 58,65             | 22,43     |
| 312 hours | n/a   | 443                        | 97,1  | 406                     | 91,6 | 60,56             | 21,70     | 225                   | 97,4  | 202                     | 89,8  | 60,17             | 21,69     |
| 336 hours | n/a   | 441                        | 96,7  | 373                     | 84,6 | 61,82             | 21,62     | 225                   | 97,4  | 192                     | 85,3  | 60,57             | 21,44     |
| 528 hours | n/a   | 334                        | 73,2  | 316                     | 94,6 | 63,53             | 21,33     | 167                   | 72,3  | 159                     | 95,2  | 63,23             | 19,90     |
| Sex       |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | Male  | 232                        | 100,0 | 231                     | 99,6 | 0,00              | 0,00      | 120                   | 100,0 | 120                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Male  | 232                        | 100,0 | 194                     | 83,6 | 7,20              | 15,94     | 120                   | 100,0 | 97                      | 80,8  | 6,92              | 14,04     |
| 24 hours  | Male  | 231                        | 99,6  | 226                     | 97,8 | 18,67             | 18,95     | 120                   | 100,0 | 116                     | 96,7  | 14,38             | 16,34     |
| 36 hours  | Male  | 230                        | 99,1  | 183                     | 79,6 | 29,83             | 20,73     | 119                   | 99,2  | 103                     | 86,6  | 20,96             | 17,17     |
| 48 hours  | Male  | 230                        | 99,1  | 225                     | 97,8 | 36,14             | 20,46     | 119                   | 99,2  | 115                     | 96,6  | 25,69             | 18,90     |
| 60 hours  | Male  | 229                        | 98,7  | 178                     | 77,7 | 40,85             | 22,58     | 119                   | 99,2  | 93                      | 78,2  | 30,85             | 18,74     |
| 72 hours  | Male  | 229                        | 98,7  | 215                     | 93,9 | 44,52             | 21,04     | 119                   | 99,2  | 113                     | 95,0  | 36,04             | 20,43     |
| 84 hours  | Male  | 229                        | 98,7  | 193                     | 84,3 | 46,58             | 22,02     | 119                   | 99,2  | 105                     | 88,2  | 41,14             | 19,79     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | Male  | 229                        | 98,7 | 217                     | 94,8 | 50,33             | 21,50     | 119                   | 99,2 | 115                     | 96,6 | 43,93             | 19,64     |
| 108 hours | Male  | 228                        | 98,3 | 200                     | 87,7 | 51,55             | 21,09     | 119                   | 99,2 | 98                      | 82,4 | 46,61             | 18,80     |
| 120 hours | Male  | 227                        | 97,8 | 209                     | 92,1 | 53,13             | 22,11     | 119                   | 99,2 | 113                     | 95,0 | 50,09             | 19,34     |
| 132 hours | Male  | 225                        | 97,0 | 197                     | 87,6 | 55,12             | 20,62     | 119                   | 99,2 | 104                     | 87,4 | 51,00             | 20,68     |
| 144 hours | Male  | 225                        | 97,0 | 207                     | 92,0 | 55,21             | 20,60     | 119                   | 99,2 | 105                     | 88,2 | 52,25             | 18,64     |
| 156 hours | Male  | 225                        | 97,0 | 189                     | 84,0 | 56,21             | 20,17     | 119                   | 99,2 | 100                     | 84,0 | 53,50             | 18,79     |
| 168 hours | Male  | 225                        | 97,0 | 202                     | 89,8 | 57,52             | 20,78     | 119                   | 99,2 | 104                     | 87,4 | 55,95             | 17,93     |
| 180 hours | Male  | 225                        | 97,0 | 190                     | 84,4 | 57,22             | 20,48     | 119                   | 99,2 | 105                     | 88,2 | 56,03             | 19,02     |
| 192 hours | Male  | 225                        | 97,0 | 202                     | 89,8 | 58,10             | 20,93     | 119                   | 99,2 | 105                     | 88,2 | 56,67             | 19,43     |
| 204 hours | Male  | 224                        | 96,6 | 117                     | 52,2 | 59,33             | 21,12     | 119                   | 99,2 | 51                      | 42,9 | 58,65             | 20,02     |
| 216 hours | Male  | 223                        | 96,1 | 104                     | 46,6 | 58,35             | 17,82     | 119                   | 99,2 | 62                      | 52,1 | 59,39             | 18,54     |
| 240 hours | Male  | 224                        | 96,6 | 211                     | 94,2 | 60,36             | 20,49     | 119                   | 99,2 | 111                     | 93,3 | 59,31             | 20,68     |
| 264 hours | Male  | 224                        | 96,6 | 205                     | 91,5 | 61,21             | 19,86     | 119                   | 99,2 | 105                     | 88,2 | 58,98             | 19,63     |
| 288 hours | Male  | 224                        | 96,6 | 203                     | 90,6 | 61,38             | 20,33     | 119                   | 99,2 | 108                     | 90,8 | 59,16             | 21,73     |
| 312 hours | Male  | 222                        | 95,7 | 205                     | 92,3 | 61,48             | 19,61     | 119                   | 99,2 | 107                     | 89,9 | 61,44             | 20,16     |
| 336 hours | Male  | 220                        | 94,8 | 183                     | 83,2 | 61,92             | 20,38     | 119                   | 99,2 | 101                     | 84,9 | 59,90             | 20,60     |
| 528 hours | Male  | 166                        | 71,6 | 160                     | 96,4 | 64,80             | 19,88     | 82                    | 68,3 | 79                      | 96,3 | 62,53             | 17,98     |
|           |       |                            |      |                         |      |                   |           |                       |      |                         |      |                   |           |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |        | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|--------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |        | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Baseline  | Female | 224                        | 100,0 | 221                     | 98,7 | 0,00              | 0,00      | 111                   | 100,0 | 111                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Female | 224                        | 100,0 | 174                     | 77,7 | 7,47              | 20,31     | 111                   | 100,0 | 97                      | 87,4  | 6,93              | 18,18     |
| 24 hours  | Female | 224                        | 100,0 | 214                     | 95,5 | 19,54             | 23,41     | 111                   | 100,0 | 104                     | 93,7  | 11,78             | 20,17     |
| 36 hours  | Female | 223                        | 99,6  | 175                     | 78,5 | 27,37             | 24,09     | 111                   | 100,0 | 92                      | 82,9  | 17,84             | 21,38     |
| 48 hours  | Female | 223                        | 99,6  | 215                     | 96,4 | 34,22             | 25,38     | 111                   | 100,0 | 107                     | 96,4  | 23,17             | 23,05     |
| 60 hours  | Female | 223                        | 99,6  | 168                     | 75,3 | 38,15             | 24,35     | 109                   | 98,2  | 87                      | 79,8  | 28,71             | 24,58     |
| 72 hours  | Female | 223                        | 99,6  | 212                     | 95,1 | 42,15             | 25,94     | 108                   | 97,3  | 102                     | 94,4  | 32,25             | 26,40     |
| 84 hours  | Female | 223                        | 99,6  | 182                     | 81,6 | 43,88             | 24,53     | 108                   | 97,3  | 96                      | 88,9  | 36,68             | 25,16     |
| 96 hours  | Female | 223                        | 99,6  | 208                     | 93,3 | 47,37             | 25,19     | 108                   | 97,3  | 101                     | 93,5  | 39,23             | 25,53     |
| 108 hours | Female | 222                        | 99,1  | 183                     | 82,4 | 49,91             | 24,77     | 108                   | 97,3  | 90                      | 83,3  | 42,01             | 27,11     |
| 120 hours | Female | 222                        | 99,1  | 204                     | 91,9 | 51,43             | 25,45     | 108                   | 97,3  | 99                      | 91,7  | 46,15             | 26,78     |
| 132 hours | Female | 222                        | 99,1  | 180                     | 81,1 | 52,97             | 25,03     | 108                   | 97,3  | 91                      | 84,3  | 48,26             | 26,27     |
| 144 hours | Female | 222                        | 99,1  | 194                     | 87,4 | 53,50             | 24,62     | 108                   | 97,3  | 94                      | 87,0  | 50,61             | 25,96     |
| 156 hours | Female | 221                        | 98,7  | 194                     | 87,8 | 54,26             | 24,72     | 108                   | 97,3  | 89                      | 82,4  | 52,72             | 23,77     |
| 168 hours | Female | 221                        | 98,7  | 197                     | 89,1 | 55,51             | 24,44     | 108                   | 97,3  | 93                      | 86,1  | 52,55             | 23,94     |
| 180 hours | Female | 221                        | 98,7  | 187                     | 84,6 | 55,66             | 23,34     | 108                   | 97,3  | 94                      | 87,0  | 52,36             | 26,14     |
| 192 hours | Female | 221                        | 98,7  | 201                     | 91,0 | 56,33             | 23,80     | 108                   | 97,3  | 92                      | 85,2  | 54,03             | 24,98     |
| 204 hours | Female | 221                        | 98,7  | 96                      | 43,4 | 58,14             | 21,73     | 108                   | 97,3  | 59                      | 54,6  | 54,61             | 24,03     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |            | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |            | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level      | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours | Female     | 221                        | 98,7  | 116                     | 52,5 | 56,79             | 25,19     | 108                   | 97,3  | 48                      | 44,4  | 54,88             | 25,65     |
| 240 hours | Female     | 221                        | 98,7  | 206                     | 93,2 | 58,00             | 23,81     | 107                   | 96,4  | 99                      | 92,5  | 57,20             | 23,54     |
| 264 hours | Female     | 221                        | 98,7  | 202                     | 91,4 | 58,48             | 23,73     | 107                   | 96,4  | 98                      | 91,6  | 57,59             | 24,08     |
| 288 hours | Female     | 221                        | 98,7  | 202                     | 91,4 | 59,15             | 24,27     | 106                   | 95,5  | 100                     | 94,3  | 58,10             | 23,26     |
| 312 hours | Female     | 221                        | 98,7  | 201                     | 91,0 | 59,62             | 23,66     | 106                   | 95,5  | 95                      | 89,6  | 58,74             | 23,32     |
| 336 hours | Female     | 221                        | 98,7  | 190                     | 86,0 | 61,71             | 22,79     | 106                   | 95,5  | 91                      | 85,8  | 61,32             | 22,43     |
| 528 hours | Female     | 168                        | 75,0  | 156                     | 92,9 | 62,23             | 22,70     | 85                    | 76,6  | 80                      | 94,1  | 63,93             | 21,72     |
| Age -1    |            |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 62                      | 98,4 | 0,00              | 0,00      | 27                    | 100,0 | 27                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 49                      | 77,8 | 6,27              | 22,04     | 27                    | 100,0 | 22                      | 81,5  | 11,95             | 15,13     |
| 24 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 61                      | 96,8 | 21,36             | 26,82     | 27                    | 100,0 | 25                      | 92,6  | 13,24             | 16,44     |
| 36 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 47                      | 74,6 | 30,77             | 28,47     | 27                    | 100,0 | 23                      | 85,2  | 26,61             | 19,81     |
| 48 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 61                      | 96,8 | 33,31             | 29,47     | 27                    | 100,0 | 27                      | 100,0 | 26,96             | 22,00     |
| 60 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 46                      | 73,0 | 38,37             | 27,16     | 27                    | 100,0 | 18                      | 66,7  | 37,89             | 20,98     |
| 72 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 62                      | 98,4 | 41,53             | 27,84     | 27                    | 100,0 | 26                      | 96,3  | 32,69             | 21,50     |
| 84 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 55                      | 87,3 | 44,71             | 26,12     | 27                    | 100,0 | 22                      | 81,5  | 41,14             | 22,47     |
| 96 hours  | < 18 years | 63                         | 100,0 | 61                      | 96,8 | 46,59             | 27,87     | 27                    | 100,0 | 27                      | 100,0 | 42,48             | 19,17     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |             | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |             | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level       | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 108 hours | < 18 years  | 62                         | 98,4  | 55                      | 88,7 | 49,11             | 25,10     | 27                    | 100,0 | 19                      | 70,4  | 42,42             | 19,53     |
| 120 hours | < 18 years  | 62                         | 98,4  | 60                      | 96,8 | 50,18             | 28,07     | 27                    | 100,0 | 26                      | 96,3  | 47,15             | 17,51     |
| 132 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 56                      | 91,8 | 52,16             | 28,05     | 27                    | 100,0 | 20                      | 74,1  | 44,90             | 17,21     |
| 144 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 54                      | 88,5 | 49,94             | 27,57     | 27                    | 100,0 | 25                      | 92,6  | 51,04             | 17,98     |
| 156 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 52                      | 85,2 | 53,75             | 25,51     | 27                    | 100,0 | 23                      | 85,2  | 56,35             | 15,06     |
| 168 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 52                      | 85,2 | 53,79             | 25,78     | 27                    | 100,0 | 24                      | 88,9  | 56,42             | 14,43     |
| 180 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 54                      | 88,5 | 54,48             | 26,14     | 27                    | 100,0 | 24                      | 88,9  | 56,96             | 16,73     |
| 192 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 52                      | 85,2 | 53,19             | 26,29     | 27                    | 100,0 | 24                      | 88,9  | 58,92             | 14,10     |
| 204 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 35                      | 57,4 | 60,40             | 27,88     | 27                    | 100,0 | 11                      | 40,7  | 53,64             | 19,85     |
| 216 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 27                      | 44,3 | 55,04             | 20,60     | 27                    | 100,0 | 14                      | 51,9  | 64,36             | 11,48     |
| 240 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 54                      | 88,5 | 57,04             | 24,85     | 27                    | 100,0 | 26                      | 96,3  | 57,12             | 22,48     |
| 264 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 56                      | 91,8 | 58,88             | 25,19     | 27                    | 100,0 | 25                      | 92,6  | 59,60             | 15,46     |
| 288 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 56                      | 91,8 | 57,86             | 25,73     | 27                    | 100,0 | 26                      | 96,3  | 55,85             | 22,19     |
| 312 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 58                      | 95,1 | 59,07             | 25,60     | 27                    | 100,0 | 24                      | 88,9  | 58,83             | 17,36     |
| 336 hours | < 18 years  | 61                         | 96,8  | 53                      | 86,9 | 59,57             | 25,46     | 27                    | 100,0 | 25                      | 92,6  | 61,28             | 15,05     |
| 528 hours | < 18 years  | 51                         | 81,0  | 45                      | 88,2 | 63,58             | 24,96     | 21                    | 77,8  | 21                      | 100,0 | 62,52             | 14,00     |
|           |             |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | >= 18 years | 393                        | 100,0 | 390                     | 99,2 | 0,00              | 0,00      | 204                   | 100,0 | 204                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |             | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |             | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level       | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours  | >= 18 years | 393                        | 100,0 | 319                     | 81,2 | 7,49              | 17,47     | 204                   | 100,0 | 172                     | 84,3 | 6,28              | 16,26     |
| 24 hours  | >= 18 years | 392                        | 99,7  | 379                     | 96,7 | 18,73             | 20,19     | 204                   | 100,0 | 195                     | 95,6 | 13,14             | 18,52     |
| 36 hours  | >= 18 years | 390                        | 99,2  | 311                     | 79,7 | 28,30             | 21,42     | 203                   | 99,5  | 172                     | 84,7 | 18,53             | 19,07     |
| 48 hours  | >= 18 years | 390                        | 99,2  | 379                     | 97,2 | 35,51             | 21,80     | 203                   | 99,5  | 195                     | 96,1 | 24,13             | 20,88     |
| 60 hours  | >= 18 years | 389                        | 99,0  | 300                     | 77,1 | 39,72             | 22,89     | 201                   | 98,5  | 162                     | 80,6 | 28,92             | 21,68     |
| 72 hours  | >= 18 years | 389                        | 99,0  | 365                     | 93,8 | 43,65             | 22,84     | 200                   | 98,0  | 189                     | 94,5 | 34,46             | 23,78     |
| 84 hours  | >= 18 years | 389                        | 99,0  | 320                     | 82,3 | 45,37             | 22,80     | 200                   | 98,0  | 179                     | 89,5 | 38,75             | 22,63     |
| 96 hours  | >= 18 years | 389                        | 99,0  | 364                     | 93,6 | 49,26             | 22,58     | 200                   | 98,0  | 189                     | 94,5 | 41,62             | 23,15     |
| 108 hours | >= 18 years | 388                        | 98,7  | 328                     | 84,5 | 51,04             | 22,55     | 200                   | 98,0  | 169                     | 84,5 | 44,63             | 23,63     |
| 120 hours | >= 18 years | 387                        | 98,5  | 353                     | 91,2 | 52,65             | 23,03     | 200                   | 98,0  | 186                     | 93,0 | 48,40             | 23,85     |
| 132 hours | >= 18 years | 386                        | 98,2  | 321                     | 83,2 | 54,43             | 21,82     | 200                   | 98,0  | 175                     | 87,5 | 50,27             | 24,02     |
| 144 hours | >= 18 years | 386                        | 98,2  | 347                     | 89,9 | 55,07             | 21,72     | 200                   | 98,0  | 174                     | 87,0 | 51,53             | 22,96     |
| 156 hours | >= 18 years | 385                        | 98,0  | 331                     | 86,0 | 55,46             | 22,12     | 200                   | 98,0  | 166                     | 83,0 | 52,69             | 21,94     |
| 168 hours | >= 18 years | 385                        | 98,0  | 347                     | 90,1 | 56,94             | 22,16     | 200                   | 98,0  | 173                     | 86,5 | 54,06             | 21,77     |
| 180 hours | >= 18 years | 385                        | 98,0  | 323                     | 83,9 | 56,78             | 21,18     | 200                   | 98,0  | 175                     | 87,5 | 53,93             | 23,39     |
| 192 hours | >= 18 years | 385                        | 98,0  | 351                     | 91,2 | 57,81             | 21,74     | 200                   | 98,0  | 173                     | 86,5 | 54,95             | 23,06     |
| 204 hours | >= 18 years | 384                        | 97,7  | 178                     | 46,4 | 58,48             | 19,91     | 200                   | 98,0  | 99                      | 49,5 | 56,80             | 22,57     |
| 216 hours | >= 18 years | 383                        | 97,5  | 193                     | 50,4 | 57,88             | 22,20     | 200                   | 98,0  | 96                      | 48,0 | 56,41             | 22,93     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |             | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |             | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level       | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours | >= 18 years | 384                        | 97,7  | 363                     | 94,5 | 59,52             | 21,80     | 199                   | 97,5  | 184                     | 92,5  | 58,48             | 22,04     |
| 264 hours | >= 18 years | 384                        | 97,7  | 351                     | 91,4 | 60,01             | 21,35     | 199                   | 97,5  | 178                     | 89,4  | 58,13             | 22,63     |
| 288 hours | >= 18 years | 384                        | 97,7  | 349                     | 90,9 | 60,66             | 21,81     | 198                   | 97,1  | 182                     | 91,9  | 59,05             | 22,50     |
| 312 hours | >= 18 years | 382                        | 97,2  | 348                     | 91,1 | 60,81             | 21,02     | 198                   | 97,1  | 178                     | 89,9  | 60,35             | 22,24     |
| 336 hours | >= 18 years | 380                        | 96,7  | 320                     | 84,2 | 62,19             | 20,93     | 198                   | 97,1  | 167                     | 84,3  | 60,47             | 22,27     |
| 528 hours | >= 18 years | 283                        | 72,0  | 271                     | 95,8 | 63,52             | 20,71     | 146                   | 71,6  | 138                     | 94,5  | 63,34             | 20,69     |
| Age -2    |             |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 79                      | 98,8 | 0,00              | 0,00      | 38                    | 100,0 | 38                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 62                      | 77,5 | 7,63              | 21,45     | 38                    | 100,0 | 31                      | 81,6  | 8,68              | 15,60     |
| 24 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 78                      | 97,5 | 21,14             | 25,52     | 38                    | 100,0 | 36                      | 94,7  | 13,75             | 16,82     |
| 36 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 62                      | 77,5 | 31,79             | 26,24     | 38                    | 100,0 | 31                      | 81,6  | 24,71             | 19,07     |
| 48 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 78                      | 97,5 | 35,23             | 27,51     | 38                    | 100,0 | 38                      | 100,0 | 25,26             | 22,65     |
| 60 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 60                      | 75,0 | 39,22             | 25,70     | 38                    | 100,0 | 28                      | 73,7  | 31,82             | 22,23     |
| 72 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 79                      | 98,8 | 42,85             | 26,26     | 38                    | 100,0 | 37                      | 97,4  | 31,73             | 22,22     |
| 84 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 70                      | 87,5 | 45,83             | 24,74     | 38                    | 100,0 | 33                      | 86,8  | 39,67             | 23,15     |
| 96 hours  | < 20 years  | 80                         | 100,0 | 78                      | 97,5 | 47,92             | 26,08     | 38                    | 100,0 | 37                      | 97,4  | 42,27             | 19,74     |
| 108 hours | < 20 years  | 79                         | 98,8  | 70                      | 88,6 | 50,83             | 23,39     | 38                    | 100,0 | 28                      | 73,7  | 42,39             | 19,55     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |             | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |             | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level       | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 120 hours | < 20 years  | 79                         | 98,8  | 77                      | 97,5 | 51,19             | 26,27     | 38                    | 100,0 | 37                      | 97,4  | 46,57             | 18,23     |
| 132 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 69                      | 88,5 | 53,42             | 26,10     | 38                    | 100,0 | 31                      | 81,6  | 44,58             | 20,42     |
| 144 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 70                      | 89,7 | 51,57             | 26,27     | 38                    | 100,0 | 35                      | 92,1  | 51,29             | 17,50     |
| 156 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 65                      | 83,3 | 55,20             | 23,71     | 38                    | 100,0 | 32                      | 84,2  | 52,13             | 19,03     |
| 168 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 67                      | 85,9 | 55,03             | 24,58     | 38                    | 100,0 | 34                      | 89,5  | 55,59             | 14,60     |
| 180 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 66                      | 84,6 | 56,32             | 24,64     | 38                    | 100,0 | 35                      | 92,1  | 55,91             | 16,07     |
| 192 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 68                      | 87,2 | 55,16             | 24,91     | 38                    | 100,0 | 34                      | 89,5  | 57,03             | 17,11     |
| 204 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 43                      | 55,1 | 61,47             | 25,70     | 38                    | 100,0 | 16                      | 42,1  | 54,13             | 17,27     |
| 216 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 36                      | 46,2 | 55,08             | 20,17     | 38                    | 100,0 | 21                      | 55,3  | 58,48             | 17,88     |
| 240 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 70                      | 89,7 | 58,74             | 23,65     | 38                    | 100,0 | 37                      | 97,4  | 55,95             | 21,83     |
| 264 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 70                      | 89,7 | 59,61             | 24,02     | 38                    | 100,0 | 34                      | 89,5  | 57,91             | 17,18     |
| 288 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 71                      | 91,0 | 59,25             | 24,51     | 38                    | 100,0 | 36                      | 94,7  | 55,42             | 21,17     |
| 312 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 74                      | 94,9 | 60,01             | 24,29     | 38                    | 100,0 | 34                      | 89,5  | 58,65             | 17,68     |
| 336 hours | < 20 years  | 78                         | 97,5  | 67                      | 85,9 | 60,82             | 23,46     | 38                    | 100,0 | 36                      | 94,7  | 60,44             | 16,49     |
| 528 hours | < 20 years  | 62                         | 77,5  | 56                      | 90,3 | 63,73             | 24,36     | 30                    | 78,9  | 30                      | 100,0 | 63,80             | 12,70     |
|           |             |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | >= 20 years | 376                        | 100,0 | 373                     | 99,2 | 0,00              | 0,00      | 193                   | 100,0 | 193                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 20 years | 376                        | 100,0 | 306                     | 81,4 | 7,27              | 17,40     | 193                   | 100,0 | 163                     | 84,5  | 6,59              | 16,34     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |             | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |             | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level       | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 24 hours  | >= 20 years | 375                        | 99,7 | 362                     | 96,5 | 18,65             | 20,18     | 193                   | 100,0 | 184                     | 95,3 | 13,03             | 18,57     |
| 36 hours  | >= 20 years | 373                        | 99,2 | 296                     | 79,4 | 27,96             | 21,55     | 192                   | 99,5  | 164                     | 85,4 | 18,50             | 19,22     |
| 48 hours  | >= 20 years | 373                        | 99,2 | 362                     | 97,1 | 35,20             | 21,94     | 192                   | 99,5  | 184                     | 95,8 | 24,31             | 20,69     |
| 60 hours  | >= 20 years | 372                        | 98,9 | 286                     | 76,9 | 39,60             | 23,01     | 190                   | 98,4  | 152                     | 80,0 | 29,45             | 21,68     |
| 72 hours  | >= 20 years | 372                        | 98,9 | 348                     | 93,5 | 43,45             | 23,00     | 189                   | 97,9  | 178                     | 94,2 | 34,77             | 23,75     |
| 84 hours  | >= 20 years | 372                        | 98,9 | 305                     | 82,0 | 45,14             | 22,97     | 189                   | 97,9  | 168                     | 88,9 | 38,88             | 22,52     |
| 96 hours  | >= 20 years | 372                        | 98,9 | 347                     | 93,3 | 49,09             | 22,78     | 189                   | 97,9  | 179                     | 94,7 | 41,62             | 23,26     |
| 108 hours | >= 20 years | 371                        | 98,7 | 313                     | 84,4 | 50,75             | 22,83     | 189                   | 97,9  | 160                     | 84,7 | 44,76             | 23,83     |
| 120 hours | >= 20 years | 370                        | 98,4 | 336                     | 90,8 | 52,54             | 23,24     | 189                   | 97,9  | 175                     | 92,6 | 48,61             | 24,08     |
| 132 hours | >= 20 years | 369                        | 98,1 | 308                     | 83,5 | 54,24             | 22,07     | 189                   | 97,9  | 164                     | 86,8 | 50,70             | 23,89     |
| 144 hours | >= 20 years | 369                        | 98,1 | 331                     | 89,7 | 54,98             | 21,77     | 189                   | 97,9  | 164                     | 86,8 | 51,51             | 23,30     |
| 156 hours | >= 20 years | 368                        | 97,9 | 318                     | 86,4 | 55,23             | 22,38     | 189                   | 97,9  | 157                     | 83,1 | 53,34             | 21,69     |
| 168 hours | >= 20 years | 368                        | 97,9 | 332                     | 90,2 | 56,83             | 22,27     | 189                   | 97,9  | 163                     | 86,2 | 54,09             | 22,12     |
| 180 hours | >= 20 years | 368                        | 97,9 | 311                     | 84,5 | 56,48             | 21,36     | 189                   | 97,9  | 164                     | 86,8 | 53,95             | 23,88     |
| 192 hours | >= 20 years | 368                        | 97,9 | 335                     | 91,0 | 57,64             | 21,87     | 189                   | 97,9  | 163                     | 86,2 | 55,10             | 23,12     |
| 204 hours | >= 20 years | 367                        | 97,6 | 170                     | 46,3 | 58,12             | 20,15     | 189                   | 97,9  | 94                      | 49,7 | 56,88             | 23,05     |
| 216 hours | >= 20 years | 366                        | 97,3 | 184                     | 50,3 | 58,01             | 22,34     | 189                   | 97,9  | 89                      | 47,1 | 57,17             | 22,86     |
| 240 hours | >= 20 years | 367                        | 97,6 | 347                     | 94,6 | 59,29             | 21,93     | 188                   | 97,4  | 173                     | 92,0 | 58,82             | 22,12     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|                                     |             | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-------------------------------------|-------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|                                     |             | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                                | Level       | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 264 hours                           | >= 20 years | 367                        | 97,6  | 337                     | 91,8 | 59,91             | 21,45     | 188                   | 97,4  | 169                     | 89,9  | 58,39             | 22,71     |
| 288 hours                           | >= 20 years | 367                        | 97,6  | 334                     | 91,0 | 60,49             | 21,93     | 187                   | 96,9  | 172                     | 92,0  | 59,33             | 22,69     |
| 312 hours                           | >= 20 years | 365                        | 97,1  | 332                     | 91,0 | 60,68             | 21,12     | 187                   | 96,9  | 168                     | 89,8  | 60,48             | 22,45     |
| 336 hours                           | >= 20 years | 363                        | 96,5  | 306                     | 84,3 | 62,03             | 21,23     | 187                   | 96,9  | 156                     | 83,4  | 60,60             | 22,47     |
| 528 hours                           | >= 20 years | 272                        | 72,3  | 260                     | 95,6 | 63,49             | 20,67     | 137                   | 71,0  | 129                     | 94,2  | 63,10             | 21,27     |
| Composite symptom score at baseline |             |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                            | <= 11       | 144                        | 100,0 | 142                     | 98,6 | 0,00              | 0,00      | 72                    | 100,0 | 72                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                            | <= 11       | 144                        | 100,0 | 118                     | 81,9 | 4,82              | 20,01     | 72                    | 100,0 | 59                      | 81,9  | 7,54              | 17,06     |
| 24 hours                            | <= 11       | 144                        | 100,0 | 138                     | 95,8 | 15,72             | 20,57     | 72                    | 100,0 | 70                      | 97,2  | 14,80             | 19,19     |
| 36 hours                            | <= 11       | 144                        | 100,0 | 117                     | 81,3 | 26,31             | 21,21     | 72                    | 100,0 | 62                      | 86,1  | 19,26             | 21,64     |
| 48 hours                            | <= 11       | 144                        | 100,0 | 139                     | 96,5 | 32,66             | 21,35     | 72                    | 100,0 | 68                      | 94,4  | 23,31             | 20,07     |
| 60 hours                            | <= 11       | 143                        | 99,3  | 104                     | 72,7 | 35,85             | 22,17     | 72                    | 100,0 | 57                      | 79,2  | 25,53             | 22,32     |
| 72 hours                            | <= 11       | 143                        | 99,3  | 134                     | 93,7 | 39,90             | 22,80     | 71                    | 98,6  | 68                      | 95,8  | 31,26             | 22,24     |
| 84 hours                            | <= 11       | 143                        | 99,3  | 116                     | 81,1 | 42,75             | 22,32     | 71                    | 98,6  | 65                      | 91,5  | 35,98             | 19,95     |
| 96 hours                            | <= 11       | 143                        | 99,3  | 129                     | 90,2 | 44,47             | 22,41     | 71                    | 98,6  | 71                      | 100,0 | 39,51             | 19,81     |
| 108 hours                           | <= 11       | 143                        | 99,3  | 123                     | 86,0 | 46,90             | 22,28     | 71                    | 98,6  | 61                      | 85,9  | 41,18             | 20,12     |
| 120 hours                           | <= 11       | 143                        | 99,3  | 130                     | 90,9 | 47,41             | 23,42     | 71                    | 98,6  | 70                      | 98,6  | 45,71             | 19,09     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06



**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 132 hours | <= 11 | 141                        | 97,9  | 124                     | 87,9 | 50,19             | 22,59     | 71                    | 98,6  | 67                      | 94,4  | 47,43             | 20,74     |
| 144 hours | <= 11 | 141                        | 97,9  | 123                     | 87,2 | 48,50             | 22,04     | 71                    | 98,6  | 67                      | 94,4  | 49,54             | 19,12     |
| 156 hours | <= 11 | 141                        | 97,9  | 126                     | 89,4 | 50,36             | 22,79     | 71                    | 98,6  | 65                      | 91,5  | 48,52             | 20,33     |
| 168 hours | <= 11 | 141                        | 97,9  | 126                     | 89,4 | 50,95             | 23,43     | 71                    | 98,6  | 67                      | 94,4  | 51,07             | 19,48     |
| 180 hours | <= 11 | 141                        | 97,9  | 123                     | 87,2 | 51,10             | 22,62     | 71                    | 98,6  | 63                      | 88,7  | 48,59             | 21,80     |
| 192 hours | <= 11 | 141                        | 97,9  | 128                     | 90,8 | 52,17             | 21,84     | 71                    | 98,6  | 63                      | 88,7  | 50,03             | 20,05     |
| 204 hours | <= 11 | 140                        | 97,2  | 62                      | 44,3 | 53,73             | 22,34     | 71                    | 98,6  | 40                      | 56,3  | 49,53             | 23,53     |
| 216 hours | <= 11 | 140                        | 97,2  | 71                      | 50,7 | 51,41             | 20,37     | 71                    | 98,6  | 30                      | 42,3  | 52,90             | 17,56     |
| 240 hours | <= 11 | 140                        | 97,2  | 131                     | 93,6 | 53,05             | 20,81     | 71                    | 98,6  | 70                      | 98,6  | 51,60             | 22,30     |
| 264 hours | <= 11 | 140                        | 97,2  | 129                     | 92,1 | 53,66             | 21,21     | 71                    | 98,6  | 66                      | 93,0  | 52,47             | 20,46     |
| 288 hours | <= 11 | 140                        | 97,2  | 126                     | 90,0 | 53,90             | 20,97     | 71                    | 98,6  | 68                      | 95,8  | 54,13             | 21,38     |
| 312 hours | <= 11 | 140                        | 97,2  | 127                     | 90,7 | 53,67             | 21,29     | 71                    | 98,6  | 64                      | 90,1  | 54,91             | 20,77     |
| 336 hours | <= 11 | 139                        | 96,5  | 116                     | 83,5 | 53,64             | 21,84     | 71                    | 98,6  | 63                      | 88,7  | 55,68             | 20,99     |
| 528 hours | <= 11 | 102                        | 70,8  | 98                      | 96,1 | 56,68             | 19,34     | 55                    | 76,4  | 54                      | 98,2  | 57,04             | 21,42     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | >= 12 | 312                        | 100,0 | 310                     | 99,4 | 0,00              | 0,00      | 159                   | 100,0 | 159                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 12 | 312                        | 100,0 | 250                     | 80,1 | 8,51              | 17,06     | 159                   | 100,0 | 135                     | 84,9  | 6,65              | 15,87     |
| 24 hours  | >= 12 | 311                        | 99,7  | 302                     | 97,1 | 20,63             | 21,36     | 159                   | 100,0 | 150                     | 94,3  | 12,38             | 17,82     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours  | >= 12 | 309                        | 99,0 | 241                     | 78,0 | 29,75             | 22,97     | 158                   | 99,4 | 133                     | 84,2 | 19,59             | 18,16     |
| 48 hours  | >= 12 | 309                        | 99,0 | 301                     | 97,4 | 36,38             | 23,65     | 158                   | 99,4 | 154                     | 97,5 | 24,99             | 21,43     |
| 60 hours  | >= 12 | 309                        | 99,0 | 242                     | 78,3 | 41,12             | 23,86     | 156                   | 98,1 | 123                     | 78,8 | 31,80             | 21,24     |
| 72 hours  | >= 12 | 309                        | 99,0 | 293                     | 94,8 | 44,92             | 23,83     | 156                   | 98,1 | 147                     | 94,2 | 35,63             | 23,97     |
| 84 hours  | >= 12 | 309                        | 99,0 | 259                     | 83,8 | 46,40             | 23,65     | 156                   | 98,1 | 136                     | 87,2 | 40,46             | 23,65     |
| 96 hours  | >= 12 | 309                        | 99,0 | 296                     | 95,8 | 50,80             | 23,59     | 156                   | 98,1 | 145                     | 92,9 | 42,82             | 23,92     |
| 108 hours | >= 12 | 307                        | 98,4 | 260                     | 84,7 | 52,59             | 23,01     | 156                   | 98,1 | 127                     | 81,4 | 45,96             | 24,48     |
| 120 hours | >= 12 | 306                        | 98,1 | 283                     | 92,5 | 54,53             | 23,69     | 156                   | 98,1 | 142                     | 91,0 | 49,50             | 24,86     |
| 132 hours | >= 12 | 306                        | 98,1 | 253                     | 82,7 | 56,01             | 22,74     | 156                   | 98,1 | 128                     | 82,1 | 50,92             | 24,72     |
| 144 hours | >= 12 | 306                        | 98,1 | 278                     | 90,8 | 56,99             | 22,43     | 156                   | 98,1 | 132                     | 84,6 | 52,45             | 23,84     |
| 156 hours | >= 12 | 305                        | 97,8 | 257                     | 84,3 | 57,61             | 22,13     | 156                   | 98,1 | 124                     | 79,5 | 55,55             | 21,36     |
| 168 hours | >= 12 | 305                        | 97,8 | 273                     | 89,5 | 59,11             | 21,85     | 156                   | 98,1 | 130                     | 83,3 | 56,03             | 21,62     |
| 180 hours | >= 12 | 305                        | 97,8 | 254                     | 83,3 | 59,04             | 21,16     | 156                   | 98,1 | 136                     | 87,2 | 56,94             | 22,66     |
| 192 hours | >= 12 | 305                        | 97,8 | 275                     | 90,2 | 59,57             | 22,31     | 156                   | 98,1 | 134                     | 85,9 | 57,98             | 22,73     |
| 204 hours | >= 12 | 305                        | 97,8 | 151                     | 49,5 | 60,87             | 20,66     | 156                   | 98,1 | 70                      | 44,9 | 60,46             | 20,62     |
| 216 hours | >= 12 | 304                        | 97,4 | 149                     | 49,0 | 60,44             | 22,19     | 156                   | 98,1 | 80                      | 51,3 | 59,11             | 23,23     |
| 240 hours | >= 12 | 305                        | 97,8 | 286                     | 93,8 | 62,01             | 22,29     | 155                   | 97,5 | 140                     | 90,3 | 61,67             | 21,21     |
| 264 hours | >= 12 | 305                        | 97,8 | 278                     | 91,1 | 62,73             | 21,63     | 155                   | 97,5 | 137                     | 88,4 | 61,12             | 22,00     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|                   |            | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-------------------|------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|                   |            | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name              | Level      | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours         | >= 12      | 305                        | 97,8  | 279                     | 91,5 | 63,15             | 22,43     | 154                   | 96,9  | 140                     | 90,9  | 60,84             | 22,67     |
| 312 hours         | >= 12      | 303                        | 97,1  | 279                     | 92,1 | 63,70             | 21,20     | 154                   | 96,9  | 138                     | 89,6  | 62,61             | 21,74     |
| 336 hours         | >= 12      | 302                        | 96,8  | 257                     | 85,1 | 65,51             | 20,51     | 154                   | 96,9  | 129                     | 83,8  | 62,96             | 21,33     |
| 528 hours         | >= 12      | 232                        | 74,4  | 218                     | 94,0 | 66,61             | 21,50     | 112                   | 70,4  | 105                     | 93,8  | 66,42             | 18,38     |
| Geographic region |            |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline          | Japan/Asia | 343                        | 100,0 | 341                     | 99,4 | 0,00              | 0,00      | 175                   | 100,0 | 175                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours          | Japan/Asia | 343                        | 100,0 | 279                     | 81,3 | 8,46              | 17,57     | 175                   | 100,0 | 150                     | 85,7  | 7,55              | 15,12     |
| 24 hours          | Japan/Asia | 342                        | 99,7  | 331                     | 96,8 | 21,14             | 20,64     | 175                   | 100,0 | 166                     | 94,9  | 14,77             | 17,48     |
| 36 hours          | Japan/Asia | 340                        | 99,1  | 266                     | 78,2 | 31,73             | 21,18     | 174                   | 99,4  | 151                     | 86,8  | 21,03             | 18,60     |
| 48 hours          | Japan/Asia | 340                        | 99,1  | 335                     | 98,5 | 38,88             | 21,54     | 174                   | 99,4  | 170                     | 97,7  | 27,04             | 19,12     |
| 60 hours          | Japan/Asia | 339                        | 98,8  | 253                     | 74,6 | 43,79             | 21,71     | 173                   | 98,9  | 139                     | 80,3  | 31,71             | 20,84     |
| 72 hours          | Japan/Asia | 339                        | 98,8  | 327                     | 96,5 | 47,29             | 21,98     | 172                   | 98,3  | 165                     | 95,9  | 37,08             | 22,38     |
| 84 hours          | Japan/Asia | 339                        | 98,8  | 286                     | 84,4 | 49,12             | 21,28     | 172                   | 98,3  | 155                     | 90,1  | 42,59             | 20,92     |
| 96 hours          | Japan/Asia | 339                        | 98,8  | 322                     | 95,0 | 52,41             | 21,70     | 172                   | 98,3  | 167                     | 97,1  | 45,47             | 20,07     |
| 108 hours         | Japan/Asia | 338                        | 98,5  | 296                     | 87,6 | 54,64             | 20,76     | 172                   | 98,3  | 146                     | 84,9  | 49,11             | 19,66     |
| 120 hours         | Japan/Asia | 337                        | 98,3  | 316                     | 93,8 | 56,03             | 21,51     | 172                   | 98,3  | 167                     | 97,1  | 52,29             | 19,69     |
| 132 hours         | Japan/Asia | 336                        | 98,0  | 291                     | 86,6 | 57,69             | 20,68     | 172                   | 98,3  | 153                     | 89,0  | 54,61             | 20,25     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours | Japan/Asia        | 336                        | 98,0  | 304                     | 90,5 | 58,37             | 20,36     | 172                   | 98,3  | 155                     | 90,1  | 55,41             | 19,12     |
| 156 hours | Japan/Asia        | 336                        | 98,0  | 292                     | 86,9 | 58,98             | 19,67     | 172                   | 98,3  | 149                     | 86,6  | 56,15             | 19,02     |
| 168 hours | Japan/Asia        | 336                        | 98,0  | 303                     | 90,2 | 60,25             | 20,19     | 172                   | 98,3  | 160                     | 93,0  | 57,30             | 18,81     |
| 180 hours | Japan/Asia        | 336                        | 98,0  | 296                     | 88,1 | 59,08             | 20,56     | 172                   | 98,3  | 155                     | 90,1  | 57,88             | 20,39     |
| 192 hours | Japan/Asia        | 336                        | 98,0  | 305                     | 90,8 | 60,71             | 20,18     | 172                   | 98,3  | 153                     | 89,0  | 58,98             | 19,41     |
| 204 hours | Japan/Asia        | 335                        | 97,7  | 165                     | 49,3 | 61,72             | 19,16     | 172                   | 98,3  | 82                      | 47,7  | 60,77             | 20,24     |
| 216 hours | Japan/Asia        | 335                        | 97,7  | 166                     | 49,6 | 60,72             | 19,94     | 172                   | 98,3  | 86                      | 50,0  | 61,44             | 18,08     |
| 240 hours | Japan/Asia        | 335                        | 97,7  | 323                     | 96,4 | 62,42             | 20,29     | 172                   | 98,3  | 165                     | 95,9  | 61,93             | 19,69     |
| 264 hours | Japan/Asia        | 335                        | 97,7  | 317                     | 94,6 | 62,57             | 19,97     | 172                   | 98,3  | 160                     | 93,0  | 62,23             | 19,09     |
| 288 hours | Japan/Asia        | 335                        | 97,7  | 315                     | 94,0 | 63,50             | 20,27     | 171                   | 97,7  | 163                     | 95,3  | 63,28             | 18,70     |
| 312 hours | Japan/Asia        | 334                        | 97,4  | 316                     | 94,6 | 63,61             | 19,47     | 171                   | 97,7  | 160                     | 93,6  | 64,19             | 19,08     |
| 336 hours | Japan/Asia        | 333                        | 97,1  | 287                     | 86,2 | 64,74             | 19,67     | 171                   | 97,7  | 147                     | 86,0  | 64,55             | 18,82     |
| 528 hours | Japan/Asia        | 238                        | 69,4  | 235                     | 98,7 | 66,32             | 20,07     | 124                   | 70,9  | 121                     | 97,6  | 67,34             | 17,26     |
|           |                   |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 111                     | 98,2 | 0,00              | 0,00      | 56                    | 100,0 | 56                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 89                      | 78,8 | 3,80              | 19,40     | 56                    | 100,0 | 44                      | 78,6  | 4,77              | 19,48     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 24 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 109                     | 96,5 | 12,86             | 21,81     | 56                    | 100,0 | 54                      | 96,4 | 8,19              | 19,83     |
| 36 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 92                      | 81,4 | 19,63             | 23,62     | 56                    | 100,0 | 44                      | 78,6 | 14,20             | 20,83     |
| 48 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 105                     | 92,9 | 23,47             | 23,62     | 56                    | 100,0 | 52                      | 92,9 | 16,08             | 24,57     |
| 60 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 93                      | 82,3 | 27,97             | 24,24     | 55                    | 98,2  | 41                      | 74,5 | 23,41             | 23,65     |
| 72 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 100                     | 88,5 | 30,42             | 24,20     | 55                    | 98,2  | 50                      | 90,9 | 24,88             | 24,75     |
| 84 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 89                      | 78,8 | 32,92             | 25,17     | 55                    | 98,2  | 46                      | 83,6 | 26,93             | 23,91     |
| 96 hours  | Rest of the world | 113                        | 100,0 | 103                     | 91,2 | 37,84             | 25,12     | 55                    | 98,2  | 49                      | 89,1 | 28,98             | 26,29     |
| 108 hours | Rest of the world | 112                        | 99,1  | 87                      | 77,7 | 37,57             | 24,99     | 55                    | 98,2  | 42                      | 76,4 | 28,07             | 27,15     |
| 120 hours | Rest of the world | 112                        | 99,1  | 97                      | 86,6 | 40,10             | 26,78     | 55                    | 98,2  | 45                      | 81,8 | 33,24             | 28,50     |
| 132 hours | Rest of the world | 111                        | 98,2  | 86                      | 77,5 | 41,93             | 25,54     | 55                    | 98,2  | 42                      | 76,4 | 31,93             | 25,78     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours | Rest of the world | 111                        | 98,2 | 97                      | 87,4 | 41,91             | 24,83     | 55                    | 98,2 | 44                      | 80,0 | 37,61             | 27,19     |
| 156 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 91                      | 82,7 | 43,16             | 26,83     | 55                    | 98,2 | 40                      | 72,7 | 41,88             | 25,17     |
| 168 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 96                      | 87,3 | 44,78             | 25,88     | 55                    | 98,2 | 37                      | 67,3 | 41,57             | 25,12     |
| 180 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 81                      | 73,6 | 46,81             | 24,14     | 55                    | 98,2 | 44                      | 80,0 | 41,66             | 25,87     |
| 192 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 98                      | 89,1 | 46,34             | 25,40     | 55                    | 98,2 | 44                      | 80,0 | 43,11             | 26,64     |
| 204 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 48                      | 43,6 | 48,73             | 25,36     | 55                    | 98,2 | 28                      | 50,9 | 43,93             | 23,46     |
| 216 hours | Rest of the world | 109                        | 96,5 | 54                      | 49,5 | 47,72             | 25,08     | 55                    | 98,2 | 24                      | 43,6 | 43,00             | 28,17     |
| 240 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 94                      | 85,5 | 48,12             | 24,87     | 54                    | 96,4 | 45                      | 83,3 | 45,07             | 25,21     |
| 264 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 90                      | 81,8 | 50,28             | 25,49     | 54                    | 96,4 | 43                      | 79,6 | 43,74             | 25,30     |
| 288 hours | Rest of the world | 110                        | 97,3 | 90                      | 81,8 | 48,98             | 25,64     | 54                    | 96,4 | 45                      | 83,3 | 41,87             | 26,68     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|             |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-------------|-------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|             |                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name        | Level             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours   | Rest of the world | 109                        | 96,5  | 90                      | 82,6 | 49,84             | 25,55     | 54                    | 96,4  | 42                      | 77,8  | 44,83             | 24,29     |
| 336 hours   | Rest of the world | 108                        | 95,6  | 86                      | 79,6 | 52,05             | 24,86     | 54                    | 96,4  | 45                      | 83,3  | 47,58             | 24,39     |
| 528 hours   | Rest of the world | 96                         | 85,0  | 81                      | 84,4 | 55,43             | 22,87     | 43                    | 76,8  | 38                      | 88,4  | 50,16             | 22,24     |
| Body weight |                   |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline    | < 80 kg           | 377                        | 100,0 | 374                     | 99,2 | 0,00              | 0,00      | 190                   | 100,0 | 190                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours    | < 80 kg           | 377                        | 100,0 | 306                     | 81,2 | 7,48              | 18,57     | 190                   | 100,0 | 159                     | 83,7  | 6,67              | 16,55     |
| 24 hours    | < 80 kg           | 376                        | 99,7  | 363                     | 96,5 | 20,01             | 21,11     | 190                   | 100,0 | 180                     | 94,7  | 13,57             | 18,88     |
| 36 hours    | < 80 kg           | 374                        | 99,2  | 297                     | 79,4 | 29,92             | 22,17     | 189                   | 99,5  | 161                     | 85,2  | 20,34             | 19,77     |
| 48 hours    | < 80 kg           | 374                        | 99,2  | 364                     | 97,3 | 36,92             | 22,80     | 189                   | 99,5  | 183                     | 96,8  | 24,66             | 21,44     |
| 60 hours    | < 80 kg           | 374                        | 99,2  | 283                     | 75,7 | 40,97             | 22,87     | 187                   | 98,4  | 146                     | 78,1  | 29,88             | 22,36     |
| 72 hours    | < 80 kg           | 374                        | 99,2  | 356                     | 95,2 | 44,81             | 23,47     | 186                   | 97,9  | 179                     | 96,2  | 34,45             | 24,05     |
| 84 hours    | < 80 kg           | 374                        | 99,2  | 312                     | 83,4 | 47,14             | 22,74     | 186                   | 97,9  | 163                     | 87,6  | 39,77             | 22,68     |
| 96 hours    | < 80 kg           | 374                        | 99,2  | 353                     | 94,4 | 50,06             | 23,60     | 186                   | 97,9  | 179                     | 96,2  | 42,20             | 22,69     |
| 108 hours   | < 80 kg           | 372                        | 98,7  | 317                     | 85,2 | 52,04             | 22,65     | 186                   | 97,9  | 154                     | 82,8  | 45,06             | 23,27     |
| 120 hours   | < 80 kg           | 371                        | 98,4  | 346                     | 93,3 | 53,53             | 23,59     | 186                   | 97,9  | 177                     | 95,2  | 49,04             | 22,77     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |          | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|----------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |          | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 132 hours | < 80 kg  | 370                        | 98,1  | 316                     | 85,4 | 55,62             | 22,16     | 186                   | 97,9  | 162                     | 87,1  | 50,46             | 23,14     |
| 144 hours | < 80 kg  | 370                        | 98,1  | 333                     | 90,0 | 55,69             | 22,56     | 186                   | 97,9  | 167                     | 89,8  | 52,31             | 22,05     |
| 156 hours | < 80 kg  | 369                        | 97,9  | 322                     | 87,3 | 56,48             | 22,54     | 186                   | 97,9  | 156                     | 83,9  | 54,29             | 20,43     |
| 168 hours | < 80 kg  | 369                        | 97,9  | 331                     | 89,7 | 57,85             | 22,58     | 186                   | 97,9  | 166                     | 89,2  | 55,41             | 19,80     |
| 180 hours | < 80 kg  | 369                        | 97,9  | 315                     | 85,4 | 57,50             | 21,95     | 186                   | 97,9  | 164                     | 88,2  | 55,35             | 21,99     |
| 192 hours | < 80 kg  | 369                        | 97,9  | 338                     | 91,6 | 58,36             | 22,37     | 186                   | 97,9  | 164                     | 88,2  | 56,24             | 21,45     |
| 204 hours | < 80 kg  | 368                        | 97,6  | 177                     | 48,1 | 60,24             | 21,22     | 186                   | 97,9  | 88                      | 47,3  | 56,94             | 21,04     |
| 216 hours | < 80 kg  | 368                        | 97,6  | 179                     | 48,6 | 58,37             | 22,39     | 186                   | 97,9  | 91                      | 48,9  | 59,07             | 21,74     |
| 240 hours | < 80 kg  | 368                        | 97,6  | 345                     | 93,8 | 60,45             | 22,17     | 186                   | 97,9  | 174                     | 93,5  | 59,23             | 21,45     |
| 264 hours | < 80 kg  | 368                        | 97,6  | 338                     | 91,8 | 60,79             | 21,87     | 186                   | 97,9  | 170                     | 91,4  | 59,59             | 21,29     |
| 288 hours | < 80 kg  | 368                        | 97,6  | 337                     | 91,6 | 61,46             | 22,21     | 185                   | 97,4  | 175                     | 94,6  | 59,45             | 22,18     |
| 312 hours | < 80 kg  | 367                        | 97,3  | 335                     | 91,3 | 61,86             | 21,55     | 185                   | 97,4  | 167                     | 90,3  | 61,08             | 21,51     |
| 336 hours | < 80 kg  | 366                        | 97,1  | 306                     | 83,6 | 63,15             | 21,64     | 185                   | 97,4  | 160                     | 86,5  | 61,36             | 21,19     |
| 528 hours | < 80 kg  | 272                        | 72,1  | 261                     | 96,0 | 64,66             | 21,18     | 137                   | 72,1  | 132                     | 96,4  | 63,40             | 20,60     |
|           |          |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | >= 80 kg | 79                         | 100,0 | 78                      | 98,7 | 0,00              | 0,00      | 41                    | 100,0 | 41                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 80 kg | 79                         | 100,0 | 62                      | 78,5 | 6,60              | 15,78     | 41                    | 100,0 | 35                      | 85,4  | 8,06              | 14,66     |
| 24 hours  | >= 80 kg | 79                         | 100,0 | 77                      | 97,5 | 14,74             | 21,30     | 41                    | 100,0 | 40                      | 97,6  | 11,25             | 15,18     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.sas

13AUG2020 10:06



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |          | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|----------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |          | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours  | >= 80 kg | 79                         | 100,0 | 61                      | 77,2 | 22,30             | 22,83     | 41                    | 100,0 | 34                      | 82,9 | 15,44             | 16,46     |
| 48 hours  | >= 80 kg | 79                         | 100,0 | 76                      | 96,2 | 26,96             | 22,22     | 41                    | 100,0 | 39                      | 95,1 | 23,59             | 18,98     |
| 60 hours  | >= 80 kg | 78                         | 98,7  | 63                      | 80,8 | 33,10             | 25,14     | 41                    | 100,0 | 34                      | 82,9 | 29,56             | 19,01     |
| 72 hours  | >= 80 kg | 78                         | 98,7  | 71                      | 91,0 | 35,97             | 23,02     | 41                    | 100,0 | 36                      | 87,8 | 33,25             | 20,66     |
| 84 hours  | >= 80 kg | 78                         | 98,7  | 63                      | 80,8 | 36,00             | 23,86     | 41                    | 100,0 | 38                      | 92,7 | 35,74             | 22,05     |
| 96 hours  | >= 80 kg | 78                         | 98,7  | 72                      | 92,3 | 43,07             | 21,60     | 41                    | 100,0 | 37                      | 90,2 | 39,46             | 22,66     |
| 108 hours | >= 80 kg | 78                         | 98,7  | 66                      | 84,6 | 44,65             | 23,29     | 41                    | 100,0 | 34                      | 82,9 | 41,47             | 23,03     |
| 120 hours | >= 80 kg | 78                         | 98,7  | 67                      | 85,9 | 45,90             | 24,07     | 41                    | 100,0 | 35                      | 85,4 | 44,26             | 24,90     |
| 132 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 61                      | 79,2 | 46,20             | 24,74     | 41                    | 100,0 | 33                      | 80,5 | 46,09             | 24,88     |
| 144 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 68                      | 88,3 | 48,00             | 21,99     | 41                    | 100,0 | 32                      | 78,0 | 47,09             | 23,75     |
| 156 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 61                      | 79,2 | 48,59             | 21,79     | 41                    | 100,0 | 33                      | 80,5 | 47,64             | 24,23     |
| 168 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 68                      | 88,3 | 50,13             | 22,06     | 41                    | 100,0 | 31                      | 75,6 | 48,65             | 26,13     |
| 180 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 62                      | 80,5 | 51,11             | 21,23     | 41                    | 100,0 | 35                      | 85,4 | 49,34             | 25,40     |
| 192 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 65                      | 84,4 | 51,28             | 21,79     | 41                    | 100,0 | 33                      | 80,5 | 51,45             | 25,45     |
| 204 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 36                      | 46,8 | 51,67             | 20,87     | 41                    | 100,0 | 22                      | 53,7 | 54,64             | 27,05     |
| 216 hours | >= 80 kg | 76                         | 96,2  | 41                      | 53,9 | 53,83             | 19,95     | 41                    | 100,0 | 19                      | 46,3 | 49,53             | 21,65     |
| 240 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 72                      | 93,5 | 53,17             | 21,47     | 40                    | 97,6  | 36                      | 90,0 | 53,89             | 24,59     |
| 264 hours | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 69                      | 89,6 | 55,26             | 21,52     | 40                    | 97,6  | 33                      | 82,5 | 51,70             | 23,75     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|  |          | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|--|----------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|  |          | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                                     | Level    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours                                | >= 80 kg | 77                         | 97,5  | 68                      | 88,3  | 54,38             | 22,44     | 40                    | 97,6  | 33                      | 82,5  | 54,42             | 23,62     |
| 312 hours                                | >= 80 kg | 76                         | 96,2  | 71                      | 93,4  | 54,44             | 21,55     | 40                    | 97,6  | 35                      | 87,5  | 55,83             | 22,32     |
| 336 hours                                | >= 80 kg | 75                         | 94,9  | 67                      | 89,3  | 55,73             | 20,58     | 40                    | 97,6  | 32                      | 80,0  | 56,63             | 22,58     |
| 528 hours                                | >= 80 kg | 62                         | 78,5  | 55                      | 88,7  | 58,18             | 21,37     | 30                    | 73,2  | 27                      | 90,0  | 62,41             | 16,39     |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 7                     | 100,0 | 7                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 9,86              | 13,90     | 7                     | 100,0 | 5                       | 71,4  | -5,20             | 12,93     |
| 24 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 16,86             | 18,45     | 7                     | 100,0 | 7                       | 100,0 | -1,29             | 11,70     |
| 36 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 22,50             | 12,82     | 7                     | 100,0 | 4                       | 57,1  | 4,00              | 16,15     |
| 48 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 34,83             | 23,15     | 7                     | 100,0 | 7                       | 100,0 | 17,43             | 13,55     |
| 60 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 33,17             | 21,99     | 7                     | 100,0 | 6                       | 85,7  | 29,33             | 11,81     |
| 72 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 42,83             | 18,56     | 7                     | 100,0 | 7                       | 100,0 | 27,71             | 20,57     |
| 84 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 44,17             | 20,64     | 7                     | 100,0 | 7                       | 100,0 | 27,57             | 22,72     |
| 96 hours                                 | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 43,29             | 24,62     | 7                     | 100,0 | 5                       | 71,4  | 27,60             | 26,11     |
| 108 hours                                | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 44,50             | 22,74     | 7                     | 100,0 | 5                       | 71,4  | 31,00             | 25,30     |
| 120 hours                                | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 50,71             | 23,33     | 7                     | 100,0 | 6                       | 85,7  | 33,67             | 27,83     |
| 132 hours                                | A/H1pdm  | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 51,67             | 25,23     | 7                     | 100,0 | 6                       | 85,7  | 35,00             | 24,01     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |         | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|---------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |         | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level   | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 51,83             | 27,41     | 7                     | 100,0 | 6                       | 85,7  | 36,17             | 24,59     |
| 156 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 50,00             | 24,70     | 7                     | 100,0 | 5                       | 71,4  | 34,80             | 26,53     |
| 168 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 5                       | 71,4  | 54,00             | 29,22     | 7                     | 100,0 | 6                       | 85,7  | 37,50             | 26,88     |
| 180 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 52,50             | 25,30     | 7                     | 100,0 | 6                       | 85,7  | 38,83             | 26,29     |
| 192 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 52,43             | 24,65     | 7                     | 100,0 | 6                       | 85,7  | 36,67             | 30,76     |
| 204 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 3                       | 42,9  | 54,33             | 6,11      | 7                     | 100,0 | 5                       | 71,4  | 43,60             | 28,07     |
| 216 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 4                       | 57,1  | 51,75             | 33,55     | 7                     | 100,0 | 1                       | 14,3  | 53,00             | NE        |
| 240 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 7                       | 100,0 | 53,71             | 24,14     | 6                     | 85,7  | 5                       | 83,3  | 44,20             | 25,57     |
| 264 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 5                       | 71,4  | 53,20             | 31,77     | 6                     | 85,7  | 6                       | 100,0 | 46,17             | 20,26     |
| 288 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 6                       | 85,7  | 54,50             | 24,80     | 6                     | 85,7  | 6                       | 100,0 | 43,67             | 22,90     |
| 312 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 4                       | 57,1  | 51,50             | 31,89     | 6                     | 85,7  | 5                       | 83,3  | 53,60             | 11,50     |
| 336 hours | A/H1pdm | 7                          | 100,0 | 4                       | 57,1  | 63,50             | 19,82     | 6                     | 85,7  | 5                       | 83,3  | 56,80             | 11,05     |
| 528 hours | A/H1pdm | 5                          | 71,4  | 4                       | 80,0  | 66,00             | 18,11     | 6                     | 85,7  | 6                       | 100,0 | 55,83             | 16,39     |
|           |         |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | A/H3    | 393                        | 100,0 | 389                     | 99,0  | 0,00              | 0,00      | 196                   | 100,0 | 196                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | A/H3    | 393                        | 100,0 | 321                     | 81,7  | 7,11              | 17,94     | 196                   | 100,0 | 167                     | 85,2  | 7,75              | 15,63     |
| 24 hours  | A/H3    | 392                        | 99,7  | 378                     | 96,4  | 19,57             | 21,13     | 196                   | 100,0 | 187                     | 95,4  | 13,92             | 17,75     |
| 36 hours  | A/H3    | 391                        | 99,5  | 308                     | 78,8  | 29,65             | 22,36     | 195                   | 99,5  | 167                     | 85,6  | 20,31             | 18,61     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 48 hours  | A/H3  | 391                        | 99,5 | 383                     | 98,0 | 36,25             | 22,89     | 195                   | 99,5 | 189                     | 96,9 | 25,63             | 19,64     |
| 60 hours  | A/H3  | 391                        | 99,5 | 299                     | 76,5 | 41,12             | 23,00     | 193                   | 98,5 | 153                     | 79,3 | 30,44             | 21,26     |
| 72 hours  | A/H3  | 391                        | 99,5 | 373                     | 95,4 | 44,60             | 23,12     | 192                   | 98,0 | 185                     | 96,4 | 35,10             | 22,72     |
| 84 hours  | A/H3  | 391                        | 99,5 | 329                     | 84,1 | 46,57             | 22,89     | 192                   | 98,0 | 170                     | 88,5 | 40,61             | 21,67     |
| 96 hours  | A/H3  | 391                        | 99,5 | 368                     | 94,1 | 50,01             | 23,26     | 192                   | 98,0 | 185                     | 96,4 | 43,39             | 20,71     |
| 108 hours | A/H3  | 389                        | 99,0 | 336                     | 86,4 | 51,85             | 22,56     | 192                   | 98,0 | 162                     | 84,4 | 46,70             | 21,04     |
| 120 hours | A/H3  | 389                        | 99,0 | 360                     | 92,5 | 53,03             | 23,67     | 192                   | 98,0 | 180                     | 93,8 | 50,46             | 20,63     |
| 132 hours | A/H3  | 387                        | 98,5 | 324                     | 83,7 | 55,23             | 22,32     | 192                   | 98,0 | 166                     | 86,5 | 51,98             | 21,62     |
| 144 hours | A/H3  | 387                        | 98,5 | 349                     | 90,2 | 55,10             | 22,31     | 192                   | 98,0 | 168                     | 87,5 | 54,05             | 19,66     |
| 156 hours | A/H3  | 387                        | 98,5 | 330                     | 85,3 | 56,46             | 22,09     | 192                   | 98,0 | 164                     | 85,4 | 54,76             | 19,38     |
| 168 hours | A/H3  | 387                        | 98,5 | 350                     | 90,4 | 57,33             | 22,31     | 192                   | 98,0 | 171                     | 89,1 | 56,02             | 19,31     |
| 180 hours | A/H3  | 387                        | 98,5 | 329                     | 85,0 | 57,28             | 21,45     | 192                   | 98,0 | 171                     | 89,1 | 56,29             | 20,85     |
| 192 hours | A/H3  | 387                        | 98,5 | 351                     | 90,7 | 57,95             | 22,25     | 192                   | 98,0 | 166                     | 86,5 | 58,28             | 19,29     |
| 204 hours | A/H3  | 386                        | 98,2 | 189                     | 49,0 | 59,48             | 21,39     | 192                   | 98,0 | 93                      | 48,4 | 58,33             | 20,76     |
| 216 hours | A/H3  | 386                        | 98,2 | 188                     | 48,7 | 58,18             | 21,14     | 192                   | 98,0 | 98                      | 51,0 | 59,88             | 19,25     |
| 240 hours | A/H3  | 386                        | 98,2 | 364                     | 94,3 | 59,85             | 21,98     | 192                   | 98,0 | 181                     | 94,3 | 60,48             | 20,00     |
| 264 hours | A/H3  | 386                        | 98,2 | 358                     | 92,7 | 60,59             | 21,43     | 192                   | 98,0 | 172                     | 89,6 | 60,69             | 20,02     |
| 288 hours | A/H3  | 386                        | 98,2 | 358                     | 92,7 | 61,04             | 21,75     | 191                   | 97,4 | 177                     | 92,7 | 61,28             | 20,40     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours | A/H3  | 385                        | 98,0  | 358                     | 93,0  | 61,27             | 21,20     | 191                   | 97,4  | 172                     | 90,1  | 62,33             | 20,33     |
| 336 hours | A/H3  | 384                        | 97,7  | 332                     | 86,5  | 62,57             | 21,29     | 191                   | 97,4  | 161                     | 84,3  | 62,89             | 19,81     |
| 528 hours | A/H3  | 289                        | 73,5  | 274                     | 94,8  | 64,33             | 20,94     | 140                   | 71,4  | 135                     | 96,4  | 64,97             | 18,25     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | B     | 38                         | 100,0 | 38                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 20                    | 100,0 | 20                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | B     | 38                         | 100,0 | 29                      | 76,3  | 6,03              | 17,55     | 20                    | 100,0 | 16                      | 80,0  | 3,13              | 21,65     |
| 24 hours  | B     | 38                         | 100,0 | 37                      | 97,4  | 13,76             | 18,79     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 7,44              | 23,55     |
| 36 hours  | B     | 37                         | 97,4  | 30                      | 81,1  | 18,93             | 24,09     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 15,78             | 25,99     |
| 48 hours  | B     | 37                         | 97,4  | 33                      | 89,2  | 23,58             | 19,31     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 11,44             | 29,73     |
| 60 hours  | B     | 36                         | 94,7  | 27                      | 75,0  | 27,11             | 23,57     | 20                    | 100,0 | 14                      | 70,0  | 19,29             | 28,50     |
| 72 hours  | B     | 36                         | 94,7  | 31                      | 86,1  | 30,52             | 22,18     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0  | 19,47             | 27,09     |
| 84 hours  | B     | 36                         | 94,7  | 29                      | 80,6  | 29,72             | 19,95     | 20                    | 100,0 | 16                      | 80,0  | 22,56             | 24,51     |
| 96 hours  | B     | 36                         | 94,7  | 33                      | 91,7  | 37,06             | 22,38     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 23,56             | 31,66     |
| 108 hours | B     | 36                         | 94,7  | 27                      | 75,0  | 37,30             | 21,64     | 20                    | 100,0 | 15                      | 75,0  | 21,40             | 31,77     |
| 120 hours | B     | 35                         | 92,1  | 30                      | 85,7  | 42,43             | 24,42     | 20                    | 100,0 | 19                      | 95,0  | 26,79             | 32,53     |
| 132 hours | B     | 35                         | 92,1  | 30                      | 85,7  | 42,67             | 22,28     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0  | 28,65             | 30,18     |
| 144 hours | B     | 35                         | 92,1  | 30                      | 85,7  | 45,83             | 21,80     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0  | 27,76             | 31,53     |
| 156 hours | B     | 34                         | 89,5  | 29                      | 85,3  | 42,72             | 21,21     | 20                    | 100,0 | 14                      | 70,0  | 35,64             | 30,40     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 168 hours | B             | 34                         | 89,5  | 29                      | 85,3  | 46,76             | 23,53     | 20                    | 100,0 | 13                      | 65,0  | 34,46             | 28,74     |
| 180 hours | B             | 34                         | 89,5  | 28                      | 82,4  | 45,89             | 22,39     | 20                    | 100,0 | 16                      | 80,0  | 35,25             | 31,14     |
| 192 hours | B             | 34                         | 89,5  | 29                      | 85,3  | 48,79             | 22,13     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 31,44             | 29,06     |
| 204 hours | B             | 34                         | 89,5  | 13                      | 38,2  | 49,62             | 23,51     | 20                    | 100,0 | 8                       | 40,0  | 34,63             | 26,60     |
| 216 hours | B             | 33                         | 86,8  | 17                      | 51,5  | 52,00             | 22,54     | 20                    | 100,0 | 9                       | 45,0  | 33,00             | 34,58     |
| 240 hours | B             | 34                         | 89,5  | 29                      | 85,3  | 51,93             | 23,82     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0  | 35,71             | 30,02     |
| 264 hours | B             | 34                         | 89,5  | 27                      | 79,4  | 51,44             | 24,36     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 36,00             | 27,88     |
| 288 hours | B             | 34                         | 89,5  | 27                      | 79,4  | 52,15             | 24,15     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 34,00             | 27,29     |
| 312 hours | B             | 33                         | 86,8  | 27                      | 81,8  | 55,26             | 24,22     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 38,44             | 26,39     |
| 336 hours | B             | 32                         | 84,2  | 23                      | 71,9  | 55,78             | 23,40     | 20                    | 100,0 | 19                      | 95,0  | 38,89             | 26,50     |
| 528 hours | B             | 27                         | 71,1  | 26                      | 96,3  | 58,08             | 23,41     | 17                    | 85,0  | 15                      | 88,2  | 48,33             | 29,37     |
|           |               |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 18                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 11                      | 61,1  | 15,55             | 26,19     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 4,17              | 15,98     |
| 24 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 18                      | 100,0 | 20,78             | 28,08     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 20,63             | 14,87     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8  | 29,50             | 20,12     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 18,00             | 14,17     |
| 48 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 18                      | 100,0 | 34,28             | 26,88     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 32,50             | 25,51     |
| 60 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8  | 32,36             | 27,07     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 37,57             | 20,30     |
| 72 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4  | 39,41             | 31,64     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 57,33             | 15,85     |
| 84 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 11                      | 61,1  | 48,09             | 31,35     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 48,00             | 24,09     |
| 96 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4  | 49,65             | 23,04     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 53,13             | 21,24     |
| 108 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8  | 53,50             | 27,05     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 51,17             | 23,68     |
| 120 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 16                      | 88,9  | 54,81             | 23,74     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 62,29             | 16,40     |
| 132 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4  | 53,53             | 28,55     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 61,67             | 16,75     |
| 144 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 16                      | 88,9  | 55,75             | 27,73     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 59,25             | 20,44     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 54,65             | 28,26     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0 | 64,83             | 16,63     |
| 168 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 15                      | 83,3 | 57,53             | 24,69     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5 | 64,71             | 15,29     |
| 180 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8 | 59,71             | 27,19     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0 | 63,67             | 17,05     |
| 192 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 16                      | 88,9 | 58,56             | 23,90     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5 | 65,71             | 14,90     |
| 204 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 8                       | 44,4 | 59,25             | 19,79     | 8                     | 100,0 | 4                       | 50,0 | 73,25             | 6,55      |
| 216 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 11                      | 61,1 | 57,09             | 31,60     | 8                     | 100,0 | 2                       | 25,0 | 49,00             | 28,28     |
| 240 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 59,71             | 22,82     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5 | 67,29             | 15,62     |
| 264 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 59,71             | 23,31     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5 | 67,57             | 14,20     |
| 288 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8 | 58,57             | 31,54     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5 | 68,29             | 15,45     |
| 312 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 56,18             | 25,53     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5 | 67,71             | 16,29     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values



**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|--|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|  |               | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                                     | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 336 hours                                | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8 | 53,36             | 25,60     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 68,71             | 15,97     |
| 528 hours                                | Miscellaneous | 13                         | 72,2  | 12                      | 92,3 | 56,25             | 25,76     | 4                     | 50,0  | 3                       | 75,0  | 74,33             | 6,03      |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |               |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                                 | A             | 400                        | 100,0 | 396                     | 99,0 | 0,00              | 0,00      | 203                   | 100,0 | 203                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                                 | A             | 400                        | 100,0 | 328                     | 82,0 | 7,17              | 17,85     | 203                   | 100,0 | 172                     | 84,7  | 7,37              | 15,68     |
| 24 hours                                 | A             | 399                        | 99,8  | 385                     | 96,5 | 19,52             | 21,06     | 203                   | 100,0 | 194                     | 95,6  | 13,37             | 17,78     |
| 36 hours                                 | A             | 398                        | 99,5  | 314                     | 78,9 | 29,51             | 22,22     | 202                   | 99,5  | 171                     | 84,7  | 19,93             | 18,68     |
| 48 hours                                 | A             | 398                        | 99,5  | 389                     | 97,7 | 36,23             | 22,87     | 202                   | 99,5  | 196                     | 97,0  | 25,34             | 19,49     |
| 60 hours                                 | A             | 398                        | 99,5  | 305                     | 76,6 | 40,97             | 22,97     | 200                   | 98,5  | 159                     | 79,5  | 30,40             | 20,96     |
| 72 hours                                 | A             | 398                        | 99,5  | 379                     | 95,2 | 44,57             | 23,04     | 199                   | 98,0  | 192                     | 96,5  | 34,83             | 22,64     |
| 84 hours                                 | A             | 398                        | 99,5  | 335                     | 84,2 | 46,53             | 22,83     | 199                   | 98,0  | 177                     | 88,9  | 40,09             | 21,79     |
| 96 hours                                 | A             | 398                        | 99,5  | 375                     | 94,2 | 49,88             | 23,27     | 199                   | 98,0  | 190                     | 95,5  | 42,97             | 20,94     |
| 108 hours                                | A             | 396                        | 99,0  | 342                     | 86,4 | 51,72             | 22,55     | 199                   | 98,0  | 167                     | 83,9  | 46,23             | 21,26     |
| 120 hours                                | A             | 396                        | 99,0  | 367                     | 92,7 | 52,99             | 23,64     | 199                   | 98,0  | 186                     | 93,5  | 49,91             | 21,01     |
| 132 hours                                | A             | 394                        | 98,5  | 330                     | 83,8 | 55,16             | 22,34     | 199                   | 98,0  | 172                     | 86,4  | 51,39             | 21,86     |
| 144 hours                                | A             | 394                        | 98,5  | 355                     | 90,1 | 55,05             | 22,36     | 199                   | 98,0  | 174                     | 87,4  | 53,43             | 20,03     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

<sup>1</sup> with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | A     | 394                        | 98,5  | 337                     | 85,5  | 56,33             | 22,12     | 199                   | 98,0  | 169                     | 84,9  | 54,17             | 19,82     |
| 168 hours | A     | 394                        | 98,5  | 355                     | 90,1  | 57,29             | 22,37     | 199                   | 98,0  | 177                     | 88,9  | 55,40             | 19,80     |
| 180 hours | A     | 394                        | 98,5  | 335                     | 85,0  | 57,19             | 21,49     | 199                   | 98,0  | 177                     | 88,9  | 55,70             | 21,21     |
| 192 hours | A     | 394                        | 98,5  | 358                     | 90,9  | 57,84             | 22,28     | 199                   | 98,0  | 172                     | 86,4  | 57,53             | 20,06     |
| 204 hours | A     | 393                        | 98,3  | 192                     | 48,9  | 59,40             | 21,24     | 199                   | 98,0  | 98                      | 49,2  | 57,58             | 21,26     |
| 216 hours | A     | 393                        | 98,3  | 192                     | 48,9  | 58,04             | 21,36     | 199                   | 98,0  | 99                      | 49,7  | 59,81             | 19,16     |
| 240 hours | A     | 393                        | 98,3  | 371                     | 94,4  | 59,74             | 22,01     | 198                   | 97,5  | 186                     | 93,9  | 60,04             | 20,25     |
| 264 hours | A     | 393                        | 98,3  | 363                     | 92,4  | 60,49             | 21,56     | 198                   | 97,5  | 178                     | 89,9  | 60,20             | 20,14     |
| 288 hours | A     | 393                        | 98,3  | 364                     | 92,6  | 60,94             | 21,78     | 197                   | 97,0  | 183                     | 92,9  | 60,70             | 20,66     |
| 312 hours | A     | 392                        | 98,0  | 362                     | 92,3  | 61,16             | 21,31     | 197                   | 97,0  | 177                     | 89,8  | 62,08             | 20,17     |
| 336 hours | A     | 391                        | 97,8  | 336                     | 85,9  | 62,58             | 21,25     | 197                   | 97,0  | 166                     | 84,3  | 62,71             | 19,61     |
| 528 hours | A     | 294                        | 73,5  | 278                     | 94,6  | 64,36             | 20,87     | 146                   | 71,9  | 141                     | 96,6  | 64,58             | 18,22     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | B     | 38                         | 100,0 | 38                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 20                    | 100,0 | 20                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | B     | 38                         | 100,0 | 29                      | 76,3  | 6,03              | 17,55     | 20                    | 100,0 | 16                      | 80,0  | 3,13              | 21,65     |
| 24 hours  | B     | 38                         | 100,0 | 37                      | 97,4  | 13,76             | 18,79     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 7,44              | 23,55     |
| 36 hours  | B     | 37                         | 97,4  | 30                      | 81,1  | 18,93             | 24,09     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 15,78             | 25,99     |
| 48 hours  | B     | 37                         | 97,4  | 33                      | 89,2  | 23,58             | 19,31     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0  | 11,44             | 29,73     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 60 hours  | B     | 36                         | 94,7 | 27                      | 75,0 | 27,11             | 23,57     | 20                    | 100,0 | 14                      | 70,0 | 19,29             | 28,50     |
| 72 hours  | B     | 36                         | 94,7 | 31                      | 86,1 | 30,52             | 22,18     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0 | 19,47             | 27,09     |
| 84 hours  | B     | 36                         | 94,7 | 29                      | 80,6 | 29,72             | 19,95     | 20                    | 100,0 | 16                      | 80,0 | 22,56             | 24,51     |
| 96 hours  | B     | 36                         | 94,7 | 33                      | 91,7 | 37,06             | 22,38     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0 | 23,56             | 31,66     |
| 108 hours | B     | 36                         | 94,7 | 27                      | 75,0 | 37,30             | 21,64     | 20                    | 100,0 | 15                      | 75,0 | 21,40             | 31,77     |
| 120 hours | B     | 35                         | 92,1 | 30                      | 85,7 | 42,43             | 24,42     | 20                    | 100,0 | 19                      | 95,0 | 26,79             | 32,53     |
| 132 hours | B     | 35                         | 92,1 | 30                      | 85,7 | 42,67             | 22,28     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0 | 28,65             | 30,18     |
| 144 hours | B     | 35                         | 92,1 | 30                      | 85,7 | 45,83             | 21,80     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0 | 27,76             | 31,53     |
| 156 hours | B     | 34                         | 89,5 | 29                      | 85,3 | 42,72             | 21,21     | 20                    | 100,0 | 14                      | 70,0 | 35,64             | 30,40     |
| 168 hours | B     | 34                         | 89,5 | 29                      | 85,3 | 46,76             | 23,53     | 20                    | 100,0 | 13                      | 65,0 | 34,46             | 28,74     |
| 180 hours | B     | 34                         | 89,5 | 28                      | 82,4 | 45,89             | 22,39     | 20                    | 100,0 | 16                      | 80,0 | 35,25             | 31,14     |
| 192 hours | B     | 34                         | 89,5 | 29                      | 85,3 | 48,79             | 22,13     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0 | 31,44             | 29,06     |
| 204 hours | B     | 34                         | 89,5 | 13                      | 38,2 | 49,62             | 23,51     | 20                    | 100,0 | 8                       | 40,0 | 34,63             | 26,60     |
| 216 hours | B     | 33                         | 86,8 | 17                      | 51,5 | 52,00             | 22,54     | 20                    | 100,0 | 9                       | 45,0 | 33,00             | 34,58     |
| 240 hours | B     | 34                         | 89,5 | 29                      | 85,3 | 51,93             | 23,82     | 20                    | 100,0 | 17                      | 85,0 | 35,71             | 30,02     |
| 264 hours | B     | 34                         | 89,5 | 27                      | 79,4 | 51,44             | 24,36     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0 | 36,00             | 27,88     |
| 288 hours | B     | 34                         | 89,5 | 27                      | 79,4 | 52,15             | 24,15     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0 | 34,00             | 27,29     |
| 312 hours | B     | 33                         | 86,8 | 27                      | 81,8 | 55,26             | 24,22     | 20                    | 100,0 | 18                      | 90,0 | 38,44             | 26,39     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 336 hours | B             | 32                         | 84,2  | 23                      | 71,9  | 55,78             | 23,40     | 20                    | 100,0 | 19                      | 95,0  | 38,89             | 26,50     |
| 528 hours | B             | 27                         | 71,1  | 26                      | 96,3  | 58,08             | 23,41     | 17                    | 85,0  | 15                      | 88,2  | 48,33             | 29,37     |
| Baseline  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 18                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 11                      | 61,1  | 15,55             | 26,19     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 4,17              | 15,98     |
| 24 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 18                      | 100,0 | 20,78             | 28,08     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 20,63             | 14,87     |
| 36 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8  | 29,50             | 20,12     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 18,00             | 14,17     |
| 48 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 18                      | 100,0 | 34,28             | 26,88     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 32,50             | 25,51     |
| 60 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8  | 32,36             | 27,07     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 37,57             | 20,30     |
| 72 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4  | 39,41             | 31,64     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 57,33             | 15,85     |
| 84 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 11                      | 61,1  | 48,09             | 31,35     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 48,00             | 24,09     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 49,65             | 23,04     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 53,13             | 21,24     |
| 108 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8 | 53,50             | 27,05     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 51,17             | 23,68     |
| 120 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 16                      | 88,9 | 54,81             | 23,74     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 62,29             | 16,40     |
| 132 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 53,53             | 28,55     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 61,67             | 16,75     |
| 144 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 16                      | 88,9 | 55,75             | 27,73     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 59,25             | 20,44     |
| 156 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 54,65             | 28,26     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 64,83             | 16,63     |
| 168 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 15                      | 83,3 | 57,53             | 24,69     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 64,71             | 15,29     |
| 180 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8 | 59,71             | 27,19     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 63,67             | 17,05     |
| 192 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 16                      | 88,9 | 58,56             | 23,90     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 65,71             | 14,90     |
| 204 hours | Miscellaneous | 18                         | 100,0 | 8                       | 44,4 | 59,25             | 19,79     | 8                     | 100,0 | 4                       | 50,0  | 73,25             | 6,55      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|                                  |                     | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|----------------------------------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|                                  |                     | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                             | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours                        | Miscellaneous       | 18                         | 100,0 | 11                      | 61,1 | 57,09             | 31,60     | 8                     | 100,0 | 2                       | 25,0  | 49,00             | 28,28     |
| 240 hours                        | Miscellaneous       | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 59,71             | 22,82     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 67,29             | 15,62     |
| 264 hours                        | Miscellaneous       | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 59,71             | 23,31     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 67,57             | 14,20     |
| 288 hours                        | Miscellaneous       | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8 | 58,57             | 31,54     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 68,29             | 15,45     |
| 312 hours                        | Miscellaneous       | 18                         | 100,0 | 17                      | 94,4 | 56,18             | 25,53     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 67,71             | 16,29     |
| 336 hours                        | Miscellaneous       | 18                         | 100,0 | 14                      | 77,8 | 53,36             | 25,60     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 68,71             | 15,97     |
| 528 hours                        | Miscellaneous       | 13                         | 72,2  | 12                      | 92,3 | 56,25             | 25,76     | 4                     | 50,0  | 3                       | 75,0  | 74,33             | 6,03      |
| Time to treatment from flu onset |                     |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                         | >= 0 to <= 24 hours | 238                        | 100,0 | 235                     | 98,7 | 0,00              | 0,00      | 121                   | 100,0 | 121                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                         | >= 0 to <= 24 hours | 238                        | 100,0 | 191                     | 80,3 | 6,72              | 18,63     | 121                   | 100,0 | 99                      | 81,8  | 6,00              | 16,05     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 24 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 238                        | 100,0 | 230                     | 96,6 | 20,70             | 23,21     | 121                   | 100,0 | 114                     | 94,2 | 12,63             | 18,07     |
| 36 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 236                        | 99,2  | 187                     | 79,2 | 30,75             | 22,98     | 120                   | 99,2  | 100                     | 83,3 | 18,51             | 18,58     |
| 48 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 236                        | 99,2  | 232                     | 98,3 | 39,03             | 23,66     | 120                   | 99,2  | 117                     | 97,5 | 23,68             | 19,66     |
| 60 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 236                        | 99,2  | 181                     | 76,7 | 43,18             | 23,38     | 119                   | 98,3  | 95                      | 79,8 | 29,66             | 21,10     |
| 72 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 236                        | 99,2  | 228                     | 96,6 | 47,26             | 23,31     | 119                   | 98,3  | 111                     | 93,3 | 34,71             | 23,42     |
| 84 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 236                        | 99,2  | 198                     | 83,9 | 49,44             | 23,28     | 119                   | 98,3  | 107                     | 89,9 | 39,60             | 22,91     |
| 96 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 236                        | 99,2  | 224                     | 94,9 | 51,93             | 23,69     | 119                   | 98,3  | 112                     | 94,1 | 42,52             | 22,55     |
| 108 hours | >= 0 to <= 24 hours | 236                        | 99,2  | 204                     | 86,4 | 53,96             | 22,98     | 119                   | 98,3  | 101                     | 84,9 | 44,26             | 22,49     |
| 120 hours | >= 0 to <= 24 hours | 235                        | 98,7  | 218                     | 92,8 | 55,66             | 23,66     | 119                   | 98,3  | 113                     | 95,0 | 47,68             | 23,51     |
| 132 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3  | 193                     | 82,5 | 56,93             | 24,02     | 119                   | 98,3  | 107                     | 89,9 | 50,21             | 23,95     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 213                     | 91,0 | 57,31             | 21,81     | 119                   | 98,3 | 106                     | 89,1 | 51,13             | 22,60     |
| 156 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 199                     | 85,0 | 58,98             | 21,70     | 119                   | 98,3 | 99                      | 83,2 | 53,74             | 23,06     |
| 168 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 212                     | 90,6 | 59,67             | 21,84     | 119                   | 98,3 | 106                     | 89,1 | 55,09             | 22,96     |
| 180 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 199                     | 85,0 | 58,95             | 22,90     | 119                   | 98,3 | 104                     | 87,4 | 54,82             | 23,58     |
| 192 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 212                     | 90,6 | 59,69             | 22,42     | 119                   | 98,3 | 106                     | 89,1 | 56,47             | 24,02     |
| 204 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 118                     | 50,4 | 61,64             | 21,21     | 119                   | 98,3 | 56                      | 47,1 | 58,30             | 24,14     |
| 216 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 113                     | 48,3 | 59,05             | 19,88     | 119                   | 98,3 | 61                      | 51,3 | 56,64             | 23,23     |
| 240 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 221                     | 94,4 | 61,89             | 21,59     | 118                   | 97,5 | 111                     | 94,1 | 59,68             | 22,32     |
| 264 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 217                     | 92,7 | 62,41             | 21,18     | 118                   | 97,5 | 109                     | 92,4 | 59,07             | 23,12     |
| 288 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3 | 217                     | 92,7 | 63,00             | 20,96     | 118                   | 97,5 | 110                     | 93,2 | 59,82             | 22,42     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:08



POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3  | 221                     | 94,4 | 62,22             | 21,12     | 118                   | 97,5  | 107                     | 90,7  | 61,38             | 22,16     |
| 336 hours | >= 0 to <= 24 hours | 234                        | 98,3  | 200                     | 85,5 | 63,50             | 20,97     | 118                   | 97,5  | 104                     | 88,1  | 61,65             | 21,79     |
| 528 hours | >= 0 to <= 24 hours | 172                        | 72,3  | 165                     | 95,9 | 65,24             | 21,04     | 87                    | 71,9  | 81                      | 93,1  | 65,07             | 20,11     |
| Baseline  | > 24 to <= 48 hours | 218                        | 100,0 | 217                     | 99,5 | 0,00              | 0,00      | 110                   | 100,0 | 110                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | > 24 to <= 48 hours | 218                        | 100,0 | 177                     | 81,2 | 7,98              | 17,58     | 110                   | 100,0 | 95                      | 86,4  | 7,88              | 16,38     |
| 24 hours  | > 24 to <= 48 hours | 217                        | 99,5  | 210                     | 96,8 | 17,33             | 18,70     | 110                   | 100,0 | 106                     | 96,4  | 13,71             | 18,52     |
| 36 hours  | > 24 to <= 48 hours | 217                        | 99,5  | 171                     | 78,8 | 26,29             | 21,65     | 110                   | 100,0 | 95                      | 86,4  | 20,52             | 20,04     |
| 48 hours  | > 24 to <= 48 hours | 217                        | 99,5  | 208                     | 95,9 | 30,93             | 21,47     | 110                   | 100,0 | 105                     | 95,5  | 25,36             | 22,44     |
| 60 hours  | > 24 to <= 48 hours | 216                        | 99,1  | 165                     | 76,4 | 35,54             | 22,96     | 109                   | 99,1  | 85                      | 78,0  | 29,99             | 22,52     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 72 hours  | > 24 to <= 48 hours | 216                        | 99,1 | 199                     | 92,1 | 38,85             | 23,19     | 108                   | 98,2 | 104                     | 96,3 | 33,75             | 23,63     |
| 84 hours  | > 24 to <= 48 hours | 216                        | 99,1 | 177                     | 81,9 | 40,61             | 22,43     | 108                   | 98,2 | 94                      | 87,0 | 38,34             | 22,27     |
| 96 hours  | > 24 to <= 48 hours | 216                        | 99,1 | 201                     | 93,1 | 45,48             | 22,64     | 108                   | 98,2 | 104                     | 96,3 | 40,88             | 22,85     |
| 108 hours | > 24 to <= 48 hours | 214                        | 98,2 | 179                     | 83,6 | 47,13             | 22,33     | 108                   | 98,2 | 87                      | 80,6 | 44,59             | 24,15     |
| 120 hours | > 24 to <= 48 hours | 214                        | 98,2 | 195                     | 91,1 | 48,52             | 23,45     | 108                   | 98,2 | 99                      | 91,7 | 48,90             | 22,81     |
| 132 hours | > 24 to <= 48 hours | 213                        | 97,7 | 184                     | 86,4 | 51,12             | 21,17     | 108                   | 98,2 | 88                      | 81,5 | 49,14             | 22,92     |
| 144 hours | > 24 to <= 48 hours | 213                        | 97,7 | 188                     | 88,3 | 51,06             | 23,13     | 108                   | 98,2 | 93                      | 86,1 | 51,86             | 22,18     |
| 156 hours | > 24 to <= 48 hours | 212                        | 97,2 | 184                     | 86,8 | 51,16             | 22,87     | 108                   | 98,2 | 90                      | 83,3 | 52,47             | 19,11     |
| 168 hours | > 24 to <= 48 hours | 212                        | 97,2 | 187                     | 88,2 | 52,97             | 23,09     | 108                   | 98,2 | 91                      | 84,3 | 53,47             | 18,53     |
| 180 hours | > 24 to <= 48 hours | 212                        | 97,2 | 178                     | 84,0 | 53,65             | 20,50     | 108                   | 98,2 | 95                      | 88,0 | 53,73             | 21,76     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|                               |                     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-------------------------------|---------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|                               |                     | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name                          | Level               | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 192 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 212                        | 97,2 | 191                     | 90,1 | 54,47             | 22,11     | 108                   | 98,2 | 91                      | 84,3 | 54,23             | 19,87     |
| 204 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 211                        | 96,8 | 95                      | 45,0 | 55,26             | 21,12     | 108                   | 98,2 | 54                      | 50,0 | 54,59             | 20,16     |
| 216 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 210                        | 96,3 | 107                     | 51,0 | 55,92             | 23,99     | 108                   | 98,2 | 49                      | 45,4 | 58,39             | 20,40     |
| 240 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 211                        | 96,8 | 196                     | 92,9 | 56,15             | 22,54     | 108                   | 98,2 | 99                      | 91,7 | 56,78             | 21,74     |
| 264 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 211                        | 96,8 | 190                     | 90,0 | 56,93             | 22,37     | 108                   | 98,2 | 94                      | 87,0 | 57,43             | 20,36     |
| 288 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 211                        | 96,8 | 188                     | 89,1 | 57,12             | 23,58     | 107                   | 97,3 | 98                      | 91,6 | 57,34             | 22,49     |
| 312 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 209                        | 95,9 | 185                     | 88,5 | 58,57             | 22,28     | 107                   | 97,3 | 95                      | 88,8 | 58,80             | 21,17     |
| 336 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 207                        | 95,0 | 173                     | 83,6 | 59,87             | 22,24     | 107                   | 97,3 | 88                      | 82,2 | 59,30             | 21,08     |
| 528 hours                     | > 24 to <= 48 hours | 162                        | 74,3 | 151                     | 93,2 | 61,66             | 21,55     | 80                    | 72,7 | 78                      | 97,5 | 61,32             | 19,63     |
| Meals before and after dosing |                     |                            |      |                         |      |                   |           |                       |      |                         |      |                   |           |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|          |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|----------|-----------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|          |                                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name     | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Baseline | Dosing < 2 hours from food intake | 181                        | 100,0 | 180                     | 99,4 | 0,00              | 0,00      | 90                    | 100,0 | 90                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 181                        | 100,0 | 147                     | 81,2 | 7,76              | 17,93     | 90                    | 100,0 | 76                      | 84,4  | 7,67              | 14,81     |
| 24 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 181                        | 100,0 | 176                     | 97,2 | 19,45             | 21,75     | 90                    | 100,0 | 87                      | 96,7  | 13,26             | 19,09     |
| 36 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 181                        | 100,0 | 138                     | 76,2 | 28,21             | 23,40     | 89                    | 98,9  | 75                      | 84,3  | 19,63             | 19,92     |
| 48 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 181                        | 100,0 | 178                     | 98,3 | 35,22             | 24,02     | 89                    | 98,9  | 87                      | 97,8  | 26,07             | 20,69     |
| 60 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 180                        | 99,4  | 135                     | 75,0 | 39,17             | 23,60     | 89                    | 98,9  | 65                      | 73,0  | 32,58             | 21,96     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root\clinical\_studies\F07191689\share\ACE\_data\_analysis\prod\program\k\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191689\COT70160\CV40815\data\_analysis\ACE\_CSR\Final\prod\output\k\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:08

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 72 hours  | Dosing < 2 hours from food intake | 180                        | 99,4 | 172                     | 95,6 | 43,41             | 23,64     | 88                    | 97,8 | 86                      | 97,7 | 36,06             | 23,07     |
| 84 hours  | Dosing < 2 hours from food intake | 180                        | 99,4 | 155                     | 86,1 | 45,36             | 22,32     | 88                    | 97,8 | 78                      | 88,6 | 41,76             | 21,11     |
| 96 hours  | Dosing < 2 hours from food intake | 180                        | 99,4 | 172                     | 95,6 | 49,78             | 22,88     | 88                    | 97,8 | 83                      | 94,3 | 42,45             | 23,92     |
| 108 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 179                        | 98,9 | 161                     | 89,9 | 50,38             | 22,82     | 88                    | 97,8 | 68                      | 77,3 | 46,99             | 24,94     |
| 120 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 179                        | 98,9 | 169                     | 94,4 | 51,82             | 22,83     | 88                    | 97,8 | 86                      | 97,7 | 47,15             | 25,15     |
| 132 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 160                     | 89,9 | 53,82             | 22,75     | 88                    | 97,8 | 77                      | 87,5 | 51,05             | 23,54     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root\clinical\_studies\F07191689\share\ACE\_data\_analysis\prod\program\k\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191689\COT70160\CV40815\data\_analysis\ACE\_CSR\Final\prod\output\k\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 164                     | 92,1 | 55,45             | 22,39     | 88                    | 97,8 | 80                      | 90,9 | 50,83             | 24,06     |
| 156 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 154                     | 86,5 | 55,35             | 21,05     | 88                    | 97,8 | 73                      | 83,0 | 55,04             | 20,55     |
| 168 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 161                     | 90,4 | 57,06             | 21,86     | 88                    | 97,8 | 78                      | 88,6 | 53,73             | 21,77     |
| 180 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 156                     | 87,6 | 56,38             | 22,38     | 88                    | 97,8 | 77                      | 87,5 | 53,32             | 24,76     |
| 192 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 163                     | 91,6 | 57,46             | 22,43     | 88                    | 97,8 | 81                      | 92,0 | 53,86             | 23,49     |
| 204 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 85                      | 47,8 | 59,01             | 19,60     | 88                    | 97,8 | 45                      | 51,1 | 55,13             | 24,53     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 87                      | 48,9 | 58,94             | 22,40     | 88                    | 97,8 | 40                      | 45,5 | 53,45             | 24,04     |
| 240 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 167                     | 93,8 | 59,50             | 22,65     | 88                    | 97,8 | 84                      | 95,5 | 57,90             | 22,63     |
| 264 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 166                     | 93,3 | 60,05             | 22,37     | 88                    | 97,8 | 80                      | 90,9 | 56,80             | 23,68     |
| 288 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 157                     | 88,2 | 61,04             | 22,11     | 88                    | 97,8 | 82                      | 93,2 | 56,74             | 22,77     |
| 312 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 178                        | 98,3 | 162                     | 91,0 | 60,75             | 22,28     | 88                    | 97,8 | 80                      | 90,9 | 58,55             | 22,03     |
| 336 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 177                        | 97,8 | 144                     | 81,4 | 61,24             | 22,81     | 88                    | 97,8 | 74                      | 84,1 | 60,05             | 20,94     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 528 hours | Dosing < 2 hours from food intake        | 137                        | 75,7  | 133                     | 97,1 | 63,53             | 20,73     | 70                    | 77,8  | 67                      | 95,7  | 61,75             | 20,25     |
| Baseline  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 128                        | 100,0 | 127                     | 99,2 | 0,00              | 0,00      | 70                    | 100,0 | 70                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 128                        | 100,0 | 107                     | 83,6 | 9,51              | 18,85     | 70                    | 100,0 | 58                      | 82,9  | 10,02             | 17,10     |
| 24 hours  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2  | 122                     | 96,1 | 20,92             | 20,15     | 70                    | 100,0 | 66                      | 94,3  | 16,42             | 15,94     |
| 36 hours  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2  | 109                     | 85,8 | 30,91             | 21,87     | 70                    | 100,0 | 64                      | 91,4  | 22,22             | 17,33     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values



POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|          |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|          |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name     | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 48 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 123                     | 96,9 | 35,82             | 21,55     | 70                    | 100,0 | 67                      | 95,7 | 26,63             | 20,57     |
| 60 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 105                     | 82,7 | 40,62             | 21,75     | 70                    | 100,0 | 63                      | 90,0 | 31,57             | 20,60     |
| 72 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 121                     | 95,3 | 43,79             | 22,56     | 70                    | 100,0 | 67                      | 95,7 | 35,04             | 21,60     |
| 84 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 110                     | 86,6 | 47,98             | 21,81     | 70                    | 100,0 | 62                      | 88,6 | 41,69             | 20,83     |
| 96 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 119                     | 93,7 | 47,62             | 23,34     | 70                    | 100,0 | 69                      | 98,6 | 42,93             | 22,33     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 108 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 109                     | 85,8 | 52,61             | 21,99     | 70                    | 100,0 | 61                      | 87,1 | 46,39             | 19,95     |
| 120 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 118                     | 92,9 | 51,48             | 23,61     | 70                    | 100,0 | 65                      | 92,9 | 51,38             | 20,05     |
| 132 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 106                     | 83,5 | 55,29             | 20,38     | 70                    | 100,0 | 59                      | 84,3 | 52,14             | 20,94     |
| 144 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 99,2 | 112                     | 88,2 | 53,18             | 22,19     | 70                    | 100,0 | 59                      | 84,3 | 55,63             | 19,70     |
| 156 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 116                     | 92,1 | 55,14             | 23,14     | 70                    | 100,0 | 59                      | 84,3 | 55,59             | 18,69     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root\clinical\_studies\F07191689\share\ACE\_data\_analysis\prod\program\k\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191689\COT70160\CV40815\data\_analysis\ACE\_CSRFinal\prod\output\k\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 168 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 112                     | 88,9 | 55,51             | 23,37     | 70                    | 100,0 | 61                      | 87,1 | 57,26             | 19,46     |
| 180 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 111                     | 88,1 | 55,94             | 20,13     | 70                    | 100,0 | 65                      | 92,9 | 58,46             | 19,62     |
| 192 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 115                     | 91,3 | 56,77             | 21,58     | 70                    | 100,0 | 60                      | 85,7 | 60,15             | 19,86     |
| 204 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 56                      | 44,4 | 57,46             | 21,01     | 70                    | 100,0 | 27                      | 38,6 | 56,37             | 21,26     |
| 216 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125                        | 97,7 | 68                      | 54,4 | 54,54             | 22,39     | 70                    | 100,0 | 44                      | 62,9 | 61,48             | 17,66     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root\clinical\_studies\F07191689\share\ACE\_data\_analysis\prod\program\k\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191689\COT70160\CV40815\data\_analysis\ACE\_CSRFinal\prod\output\k\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:08

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 120                     | 95,2 | 58,73             | 20,53     | 70                    | 100,0 | 64                      | 91,4 | 61,53             | 18,39     |
| 264 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 117                     | 92,9 | 59,35             | 19,92     | 70                    | 100,0 | 65                      | 92,9 | 61,98             | 19,11     |
| 288 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 126                        | 98,4 | 118                     | 93,7 | 59,80             | 21,54     | 70                    | 100,0 | 64                      | 91,4 | 62,30             | 19,40     |
| 312 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125                        | 97,7 | 116                     | 92,8 | 60,53             | 20,10     | 70                    | 100,0 | 63                      | 90,0 | 64,41             | 19,80     |
| 336 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 124                        | 96,9 | 108                     | 87,1 | 61,10             | 20,59     | 70                    | 100,0 | 60                      | 85,7 | 63,75             | 20,05     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 528 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 92                         | 71,9  | 90                      | 97,8 | 62,33             | 21,00     | 51                    | 72,9  | 50                      | 98,0  | 65,08             | 20,39     |
| Baseline  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97                         | 100,0 | 95                      | 97,9 | 0,00              | 0,00      | 43                    | 100,0 | 43                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97                         | 100,0 | 71                      | 73,2 | 4,03              | 18,17     | 43                    | 100,0 | 36                      | 83,7  | 1,11              | 17,19     |
| 24 hours  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97                         | 100,0 | 94                      | 96,9 | 19,17             | 23,21     | 43                    | 100,0 | 42                      | 97,7  | 10,33             | 20,82     |
| 36 hours  | Dosing > 4 hours from food intake        | 96                         | 99,0  | 68                      | 70,8 | 31,38             | 20,65     | 43                    | 100,0 | 38                      | 88,4  | 15,66             | 20,97     |
| 48 hours  | Dosing > 4 hours from food intake        | 96                         | 99,0  | 90                      | 93,8 | 39,49             | 22,13     | 43                    | 100,0 | 42                      | 97,7  | 20,60             | 22,06     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 60 hours  | Dosing > 4 hours from food intake | 96                         | 99,0 | 65                      | 67,7 | 43,51             | 24,23     | 43                    | 100,0 | 33                      | 76,7 | 25,58             | 23,18     |
| 72 hours  | Dosing > 4 hours from food intake | 96                         | 99,0 | 88                      | 91,7 | 47,85             | 24,48     | 43                    | 100,0 | 39                      | 90,7 | 31,95             | 26,16     |
| 84 hours  | Dosing > 4 hours from food intake | 96                         | 99,0 | 69                      | 71,9 | 47,86             | 23,92     | 43                    | 100,0 | 40                      | 93,0 | 36,58             | 25,15     |
| 96 hours  | Dosing > 4 hours from food intake | 96                         | 99,0 | 86                      | 89,6 | 54,33             | 22,86     | 43                    | 100,0 | 41                      | 95,3 | 41,88             | 20,03     |
| 108 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 74                      | 77,9 | 53,86             | 22,89     | 43                    | 100,0 | 38                      | 88,4 | 42,24             | 22,43     |
| 120 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 82                      | 86,3 | 58,94             | 24,04     | 43                    | 100,0 | 40                      | 93,0 | 49,65             | 21,03     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root\clinical\_studies\F07191686\share\ACE\_data\_analysis\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\COT70160\CV40815\data\_analysis\ACE\_CSR\Final\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 132 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 74                      | 77,9 | 56,92             | 23,73     | 43                    | 100,0 | 39                      | 90,7 | 51,72             | 21,51     |
| 144 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 84                      | 88,4 | 57,77             | 21,44     | 43                    | 100,0 | 38                      | 88,4 | 51,84             | 19,13     |
| 156 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 75                      | 78,9 | 58,03             | 24,17     | 43                    | 100,0 | 36                      | 83,7 | 52,17             | 19,12     |
| 168 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 85                      | 89,5 | 60,42             | 21,95     | 43                    | 100,0 | 39                      | 90,7 | 54,82             | 18,11     |
| 180 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 75                      | 78,9 | 60,41             | 21,76     | 43                    | 100,0 | 35                      | 81,4 | 54,69             | 20,24     |
| 192 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 97,9 | 84                      | 88,4 | 59,96             | 22,69     | 43                    | 100,0 | 35                      | 81,4 | 56,29             | 18,40     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 204 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 94                         | 96,9 | 48                      | 51,1 | 63,63             | 22,10     | 43                    | 100,0 | 23                      | 53,5 | 61,61             | 16,91     |
| 216 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 94                         | 96,9 | 46                      | 48,9 | 60,00             | 21,16     | 43                    | 100,0 | 16                      | 37,2 | 58,06             | 22,61     |
| 240 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 94                         | 96,9 | 87                      | 92,6 | 61,05             | 23,24     | 43                    | 100,0 | 39                      | 90,7 | 59,44             | 19,50     |
| 264 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 94                         | 96,9 | 82                      | 87,2 | 61,37             | 23,35     | 43                    | 100,0 | 38                      | 88,4 | 59,26             | 19,37     |
| 288 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 94                         | 96,9 | 90                      | 95,7 | 61,51             | 22,84     | 43                    | 100,0 | 41                      | 95,3 | 59,49             | 23,29     |
| 312 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 93                         | 95,9 | 84                      | 90,3 | 61,95             | 21,94     | 43                    | 100,0 | 37                      | 86,0 | 59,24             | 21,58     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values



**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |       |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 336 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 93                         | 95,9  | 80                      | 86,0  | 64,63             | 20,77     | 43                    | 100,0 | 37                      | 86,0  | 58,30             | 21,60     |
| 528 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 68                         | 70,1  | 67                      | 98,5  | 67,15             | 22,33     | 29                    | 67,4  | 26                      | 89,7  | 64,50             | 17,49     |
|           |                                   |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | Missing                           | 50                         | 100,0 | 50                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 28                    | 100,0 | 28                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Missing                           | 50                         | 100,0 | 43                      | 86,0  | 5,86              | 16,45     | 28                    | 100,0 | 24                      | 85,7  | 5,79              | 15,25     |
| 24 hours  | Missing                           | 50                         | 100,0 | 48                      | 96,0  | 12,98             | 16,86     | 28                    | 100,0 | 25                      | 89,3  | 8,84              | 15,65     |
| 36 hours  | Missing                           | 49                         | 98,0  | 43                      | 87,8  | 19,79             | 21,83     | 28                    | 100,0 | 18                      | 64,3  | 17,28             | 19,48     |
| 48 hours  | Missing                           | 49                         | 98,0  | 49                      | 100,0 | 25,69             | 22,13     | 28                    | 100,0 | 26                      | 92,9  | 19,85             | 20,96     |
| 60 hours  | Missing                           | 49                         | 98,0  | 41                      | 83,7  | 31,68             | 24,93     | 26                    | 92,9  | 19                      | 73,1  | 21,89             | 20,55     |
| 72 hours  | Missing                           | 49                         | 98,0  | 46                      | 93,9  | 33,28             | 22,18     | 26                    | 92,9  | 23                      | 88,5  | 29,04             | 25,87     |
| 84 hours  | Missing                           | 49                         | 98,0  | 41                      | 83,7  | 33,32             | 26,48     | 26                    | 92,9  | 21                      | 80,8  | 25,52             | 23,78     |
| 96 hours  | Missing                           | 49                         | 98,0  | 48                      | 98,0  | 38,98             | 23,63     | 26                    | 92,9  | 23                      | 88,5  | 35,30             | 23,75     |
| 108 hours | Missing                           | 49                         | 98,0  | 39                      | 79,6  | 41,31             | 24,05     | 26                    | 92,9  | 21                      | 80,8  | 34,24             | 25,97     |
| 120 hours | Missing                           | 48                         | 96,0  | 44                      | 91,7  | 43,89             | 25,05     | 26                    | 92,9  | 21                      | 80,8  | 40,38             | 26,56     |
| 132 hours | Missing                           | 47                         | 94,0  | 37                      | 78,7  | 46,19             | 26,79     | 26                    | 92,9  | 20                      | 76,9  | 33,60             | 28,63     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|                    |         | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|--------------------|---------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|                    |         | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name               | Level   | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 41                      | 87,2 | 46,49             | 25,69     | 26                    | 92,9  | 22                      | 84,6  | 42,05             | 25,98     |
| 156 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 38                      | 80,9 | 49,45             | 23,40     | 26                    | 92,9  | 21                      | 80,8  | 41,24             | 29,66     |
| 168 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 41                      | 87,2 | 49,17             | 23,97     | 26                    | 92,9  | 19                      | 73,1  | 46,53             | 26,87     |
| 180 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 35                      | 74,5 | 49,86             | 24,79     | 26                    | 92,9  | 22                      | 84,6  | 44,77             | 25,30     |
| 192 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 41                      | 87,2 | 51,88             | 23,74     | 26                    | 92,9  | 21                      | 80,8  | 46,62             | 26,70     |
| 204 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 24                      | 51,1 | 51,46             | 25,28     | 26                    | 92,9  | 15                      | 57,7  | 52,87             | 24,73     |
| 216 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 19                      | 40,4 | 55,74             | 20,80     | 26                    | 92,9  | 10                      | 38,5  | 54,40             | 28,59     |
| 240 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 43                      | 91,5 | 55,56             | 23,06     | 25                    | 89,3  | 23                      | 92,0  | 48,96             | 30,59     |
| 264 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 42                      | 89,4 | 57,55             | 22,76     | 25                    | 89,3  | 20                      | 80,0  | 50,60             | 25,75     |
| 288 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 40                      | 85,1 | 55,85             | 24,98     | 24                    | 85,7  | 21                      | 87,5  | 53,33             | 27,36     |
| 312 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 44                      | 93,6 | 57,25             | 23,53     | 24                    | 85,7  | 22                      | 91,7  | 55,45             | 25,15     |
| 336 hours          | Missing | 47                         | 94,0  | 41                      | 87,2 | 60,24             | 21,88     | 24                    | 85,7  | 21                      | 87,5  | 57,33             | 26,70     |
| 528 hours          | Missing | 37                         | 74,0  | 26                      | 70,3 | 58,35             | 22,51     | 17                    | 60,7  | 16                      | 94,1  | 61,63             | 21,75     |
| Vaccination status |         |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline           | Yes     | 108                        | 100,0 | 107                     | 99,1 | 0,00              | 0,00      | 55                    | 100,0 | 55                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours           | Yes     | 108                        | 100,0 | 86                      | 79,6 | 6,52              | 15,61     | 55                    | 100,0 | 47                      | 85,5  | 6,85              | 12,39     |
| 24 hours           | Yes     | 108                        | 100,0 | 103                     | 95,4 | 19,10             | 21,04     | 55                    | 100,0 | 49                      | 89,1  | 8,94              | 13,66     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191688/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191688/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.sas

13AUG2020 10:06

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours  | Yes   | 107                        | 99,1 | 86                      | 80,4 | 29,31             | 19,23     | 54                    | 98,2 | 44                      | 81,5 | 18,45             | 18,26     |
| 48 hours  | Yes   | 107                        | 99,1 | 105                     | 98,1 | 36,86             | 22,69     | 54                    | 98,2 | 51                      | 94,4 | 25,86             | 17,89     |
| 60 hours  | Yes   | 107                        | 99,1 | 82                      | 76,6 | 39,44             | 22,97     | 54                    | 98,2 | 40                      | 74,1 | 33,15             | 17,72     |
| 72 hours  | Yes   | 107                        | 99,1 | 101                     | 94,4 | 45,49             | 23,98     | 54                    | 98,2 | 52                      | 96,3 | 38,44             | 20,31     |
| 84 hours  | Yes   | 107                        | 99,1 | 90                      | 84,1 | 46,30             | 23,27     | 54                    | 98,2 | 46                      | 85,2 | 41,50             | 21,26     |
| 96 hours  | Yes   | 107                        | 99,1 | 102                     | 95,3 | 50,52             | 23,57     | 54                    | 98,2 | 50                      | 92,6 | 43,76             | 19,91     |
| 108 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 91                      | 85,8 | 54,10             | 21,58     | 54                    | 98,2 | 44                      | 81,5 | 44,50             | 20,48     |
| 120 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 102                     | 96,2 | 54,14             | 23,57     | 54                    | 98,2 | 49                      | 90,7 | 48,67             | 20,80     |
| 132 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 93                      | 87,7 | 54,02             | 23,64     | 54                    | 98,2 | 47                      | 87,0 | 49,51             | 21,36     |
| 144 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 98                      | 92,5 | 55,12             | 22,67     | 54                    | 98,2 | 45                      | 83,3 | 51,09             | 19,51     |
| 156 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 96                      | 90,6 | 56,11             | 22,30     | 54                    | 98,2 | 47                      | 87,0 | 52,23             | 21,84     |
| 168 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 99                      | 93,4 | 59,06             | 21,73     | 54                    | 98,2 | 48                      | 88,9 | 53,92             | 21,50     |
| 180 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 96                      | 90,6 | 56,46             | 23,10     | 54                    | 98,2 | 48                      | 88,9 | 53,58             | 23,58     |
| 192 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 98                      | 92,5 | 59,64             | 22,30     | 54                    | 98,2 | 46                      | 85,2 | 54,43             | 22,73     |
| 204 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 53                      | 50,0 | 58,42             | 21,91     | 54                    | 98,2 | 27                      | 50,0 | 51,70             | 27,88     |
| 216 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 49                      | 46,2 | 62,76             | 20,76     | 54                    | 98,2 | 24                      | 44,4 | 57,83             | 19,12     |
| 240 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 102                     | 96,2 | 60,51             | 22,26     | 54                    | 98,2 | 51                      | 94,4 | 56,75             | 21,69     |
| 264 hours | Yes   | 106                        | 98,1 | 100                     | 94,3 | 61,65             | 21,80     | 54                    | 98,2 | 48                      | 88,9 | 56,17             | 21,48     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160CY40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours | Yes   | 106                        | 98,1  | 98                      | 92,5 | 62,35             | 21,98     | 53                    | 96,4  | 53                      | 100,0 | 57,85             | 20,94     |
| 312 hours | Yes   | 106                        | 98,1  | 101                     | 95,3 | 60,75             | 22,02     | 53                    | 96,4  | 49                      | 92,5  | 60,18             | 20,11     |
| 336 hours | Yes   | 106                        | 98,1  | 91                      | 85,8 | 63,31             | 21,44     | 53                    | 96,4  | 48                      | 90,6  | 61,17             | 20,58     |
| 528 hours | Yes   | 79                         | 73,1  | 73                      | 92,4 | 63,63             | 22,53     | 38                    | 69,1  | 36                      | 94,7  | 61,81             | 18,61     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | No    | 348                        | 100,0 | 345                     | 99,1 | 0,00              | 0,00      | 176                   | 100,0 | 176                     | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 348                        | 100,0 | 282                     | 81,0 | 7,57              | 18,83     | 176                   | 100,0 | 147                     | 83,5  | 6,95              | 17,28     |
| 24 hours  | No    | 347                        | 99,7  | 337                     | 97,1 | 19,09             | 21,30     | 176                   | 100,0 | 171                     | 97,2  | 14,36             | 19,24     |
| 36 hours  | No    | 346                        | 99,4  | 272                     | 78,6 | 28,40             | 23,39     | 176                   | 100,0 | 151                     | 85,8  | 19,79             | 19,62     |
| 48 hours  | No    | 346                        | 99,4  | 335                     | 96,8 | 34,68             | 23,09     | 176                   | 100,0 | 171                     | 97,2  | 24,06             | 21,86     |
| 60 hours  | No    | 345                        | 99,1  | 264                     | 76,5 | 39,57             | 23,65     | 174                   | 98,9  | 140                     | 80,5  | 28,86             | 22,70     |
| 72 hours  | No    | 345                        | 99,1  | 326                     | 94,5 | 42,68             | 23,48     | 173                   | 98,3  | 163                     | 94,2  | 32,91             | 24,30     |
| 84 hours  | No    | 345                        | 99,1  | 285                     | 82,6 | 44,95             | 23,31     | 173                   | 98,3  | 155                     | 89,6  | 38,27             | 22,95     |
| 96 hours  | No    | 345                        | 99,1  | 323                     | 93,6 | 48,36             | 23,35     | 173                   | 98,3  | 166                     | 96,0  | 41,12             | 23,44     |
| 108 hours | No    | 344                        | 98,9  | 292                     | 84,9 | 49,73             | 23,24     | 173                   | 98,3  | 144                     | 83,2  | 44,38             | 24,05     |
| 120 hours | No    | 343                        | 98,6  | 311                     | 90,7 | 51,68             | 23,89     | 173                   | 98,3  | 163                     | 94,2  | 48,12             | 23,86     |
| 132 hours | No    | 341                        | 98,0  | 284                     | 83,3 | 54,12             | 22,60     | 173                   | 98,3  | 148                     | 85,5  | 49,79             | 24,13     |
| 144 hours | No    | 341                        | 98,0  | 303                     | 88,9 | 54,15             | 22,64     | 173                   | 98,3  | 154                     | 89,0  | 51,58             | 23,18     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.txt

13AUG2020 10:06

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. C

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40815

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                         |      |                   |           | Placebo (N=231)       |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | No    | 340                        | 97,7 | 287                     | 84,4 | 54,93             | 22,70     | 173                   | 98,3 | 142                     | 82,1 | 53,43             | 21,09     |
| 168 hours | No    | 340                        | 97,7 | 300                     | 88,2 | 55,70             | 22,92     | 173                   | 98,3 | 149                     | 86,1 | 54,48             | 20,90     |
| 180 hours | No    | 340                        | 97,7 | 281                     | 82,6 | 56,44             | 21,56     | 173                   | 98,3 | 151                     | 87,3 | 54,52             | 22,46     |
| 192 hours | No    | 340                        | 97,7 | 305                     | 89,7 | 56,44             | 22,41     | 173                   | 98,3 | 151                     | 87,3 | 55,74             | 22,07     |
| 204 hours | No    | 339                        | 97,4 | 160                     | 47,2 | 58,92             | 21,24     | 173                   | 98,3 | 83                      | 48,0 | 58,04             | 20,04     |
| 216 hours | No    | 338                        | 97,1 | 171                     | 50,6 | 56,03             | 22,15     | 173                   | 98,3 | 86                      | 49,7 | 57,30             | 22,75     |
| 240 hours | No    | 339                        | 97,4 | 315                     | 92,9 | 58,77             | 22,20     | 172                   | 97,7 | 159                     | 92,4 | 58,82             | 22,20     |
| 264 hours | No    | 339                        | 97,4 | 307                     | 90,6 | 59,27             | 21,92     | 172                   | 97,7 | 155                     | 90,1 | 58,97             | 21,98     |
| 288 hours | No    | 339                        | 97,4 | 307                     | 90,6 | 59,61             | 22,50     | 172                   | 97,7 | 155                     | 90,1 | 58,92             | 22,98     |
| 312 hours | No    | 337                        | 96,8 | 305                     | 90,5 | 60,50             | 21,63     | 172                   | 97,7 | 153                     | 89,0 | 60,16             | 22,23     |
| 336 hours | No    | 335                        | 96,3 | 282                     | 84,2 | 61,33             | 21,69     | 172                   | 97,7 | 144                     | 83,7 | 60,38             | 21,79     |
| 528 hours | No    | 255                        | 73,3 | 243                     | 95,3 | 63,50             | 21,00     | 129                   | 73,3 | 123                     | 95,3 | 63,65             | 20,32     |
|           |       |                            |      |                         |      |                   |           |                       |      |                         |      |                   |           |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - absolute values

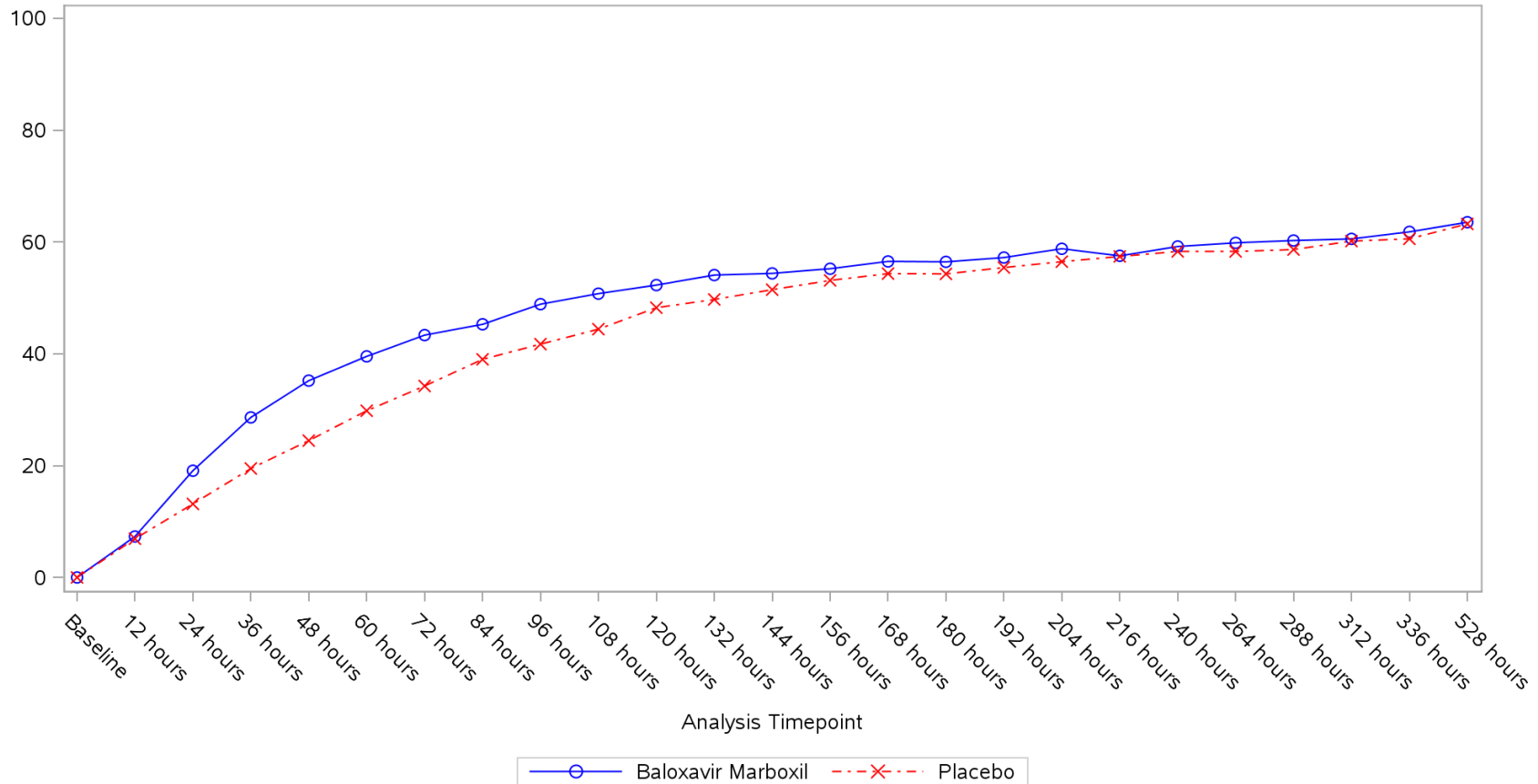
Program: root/clinical\_studies/R07191689/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191689/COT70160/NCV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:06

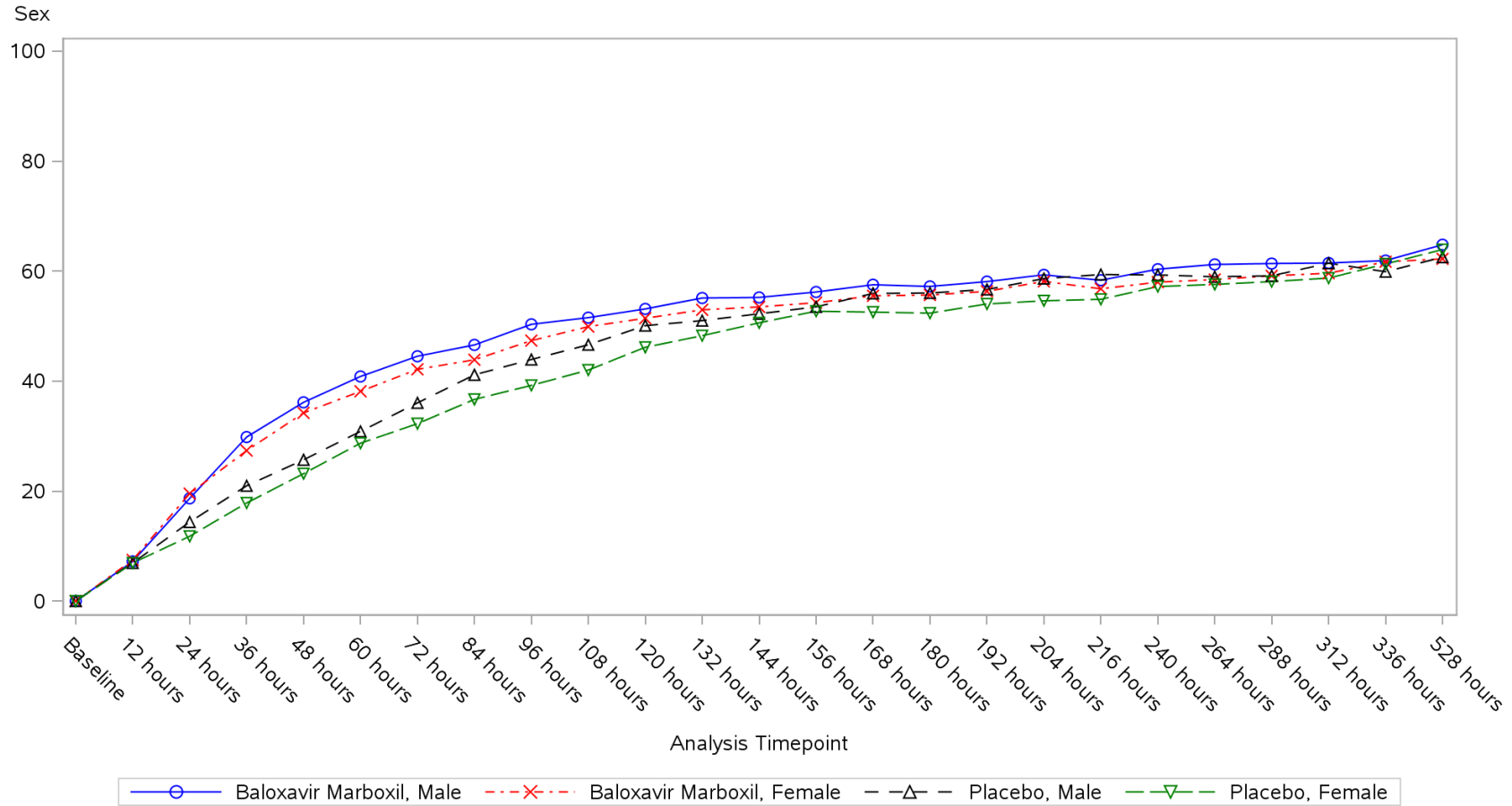
**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
13AUG2020 10:02

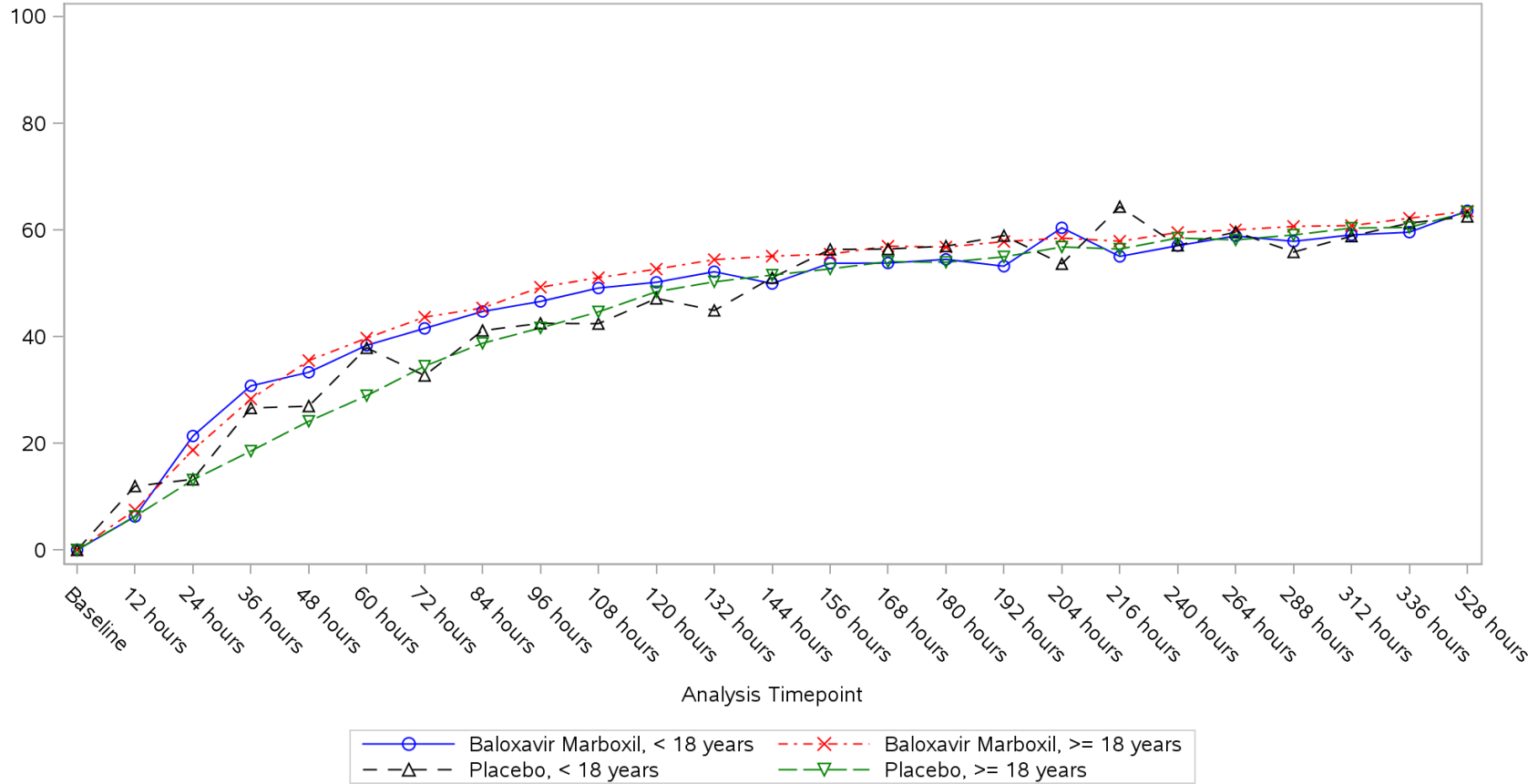
**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

Age -1

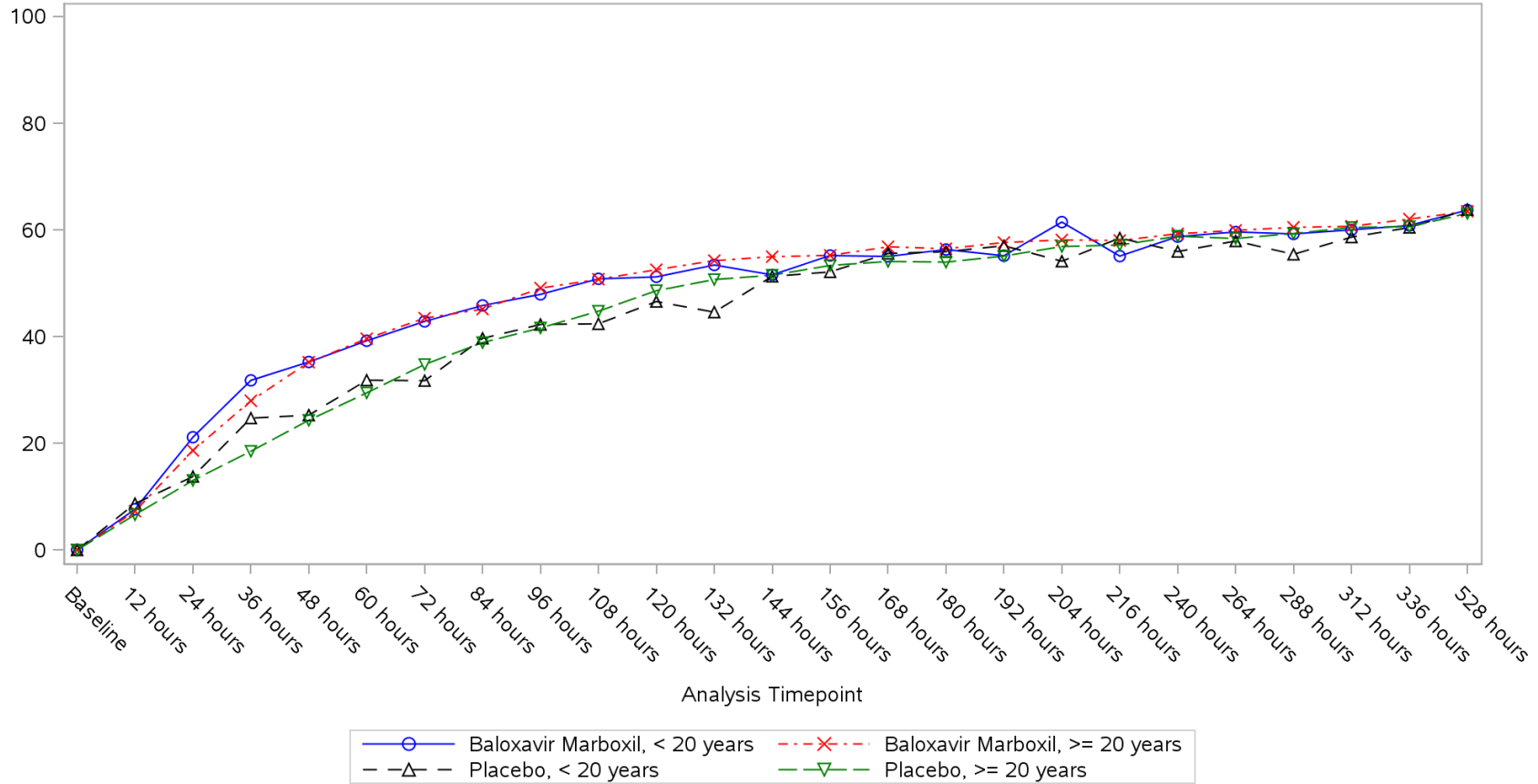


Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

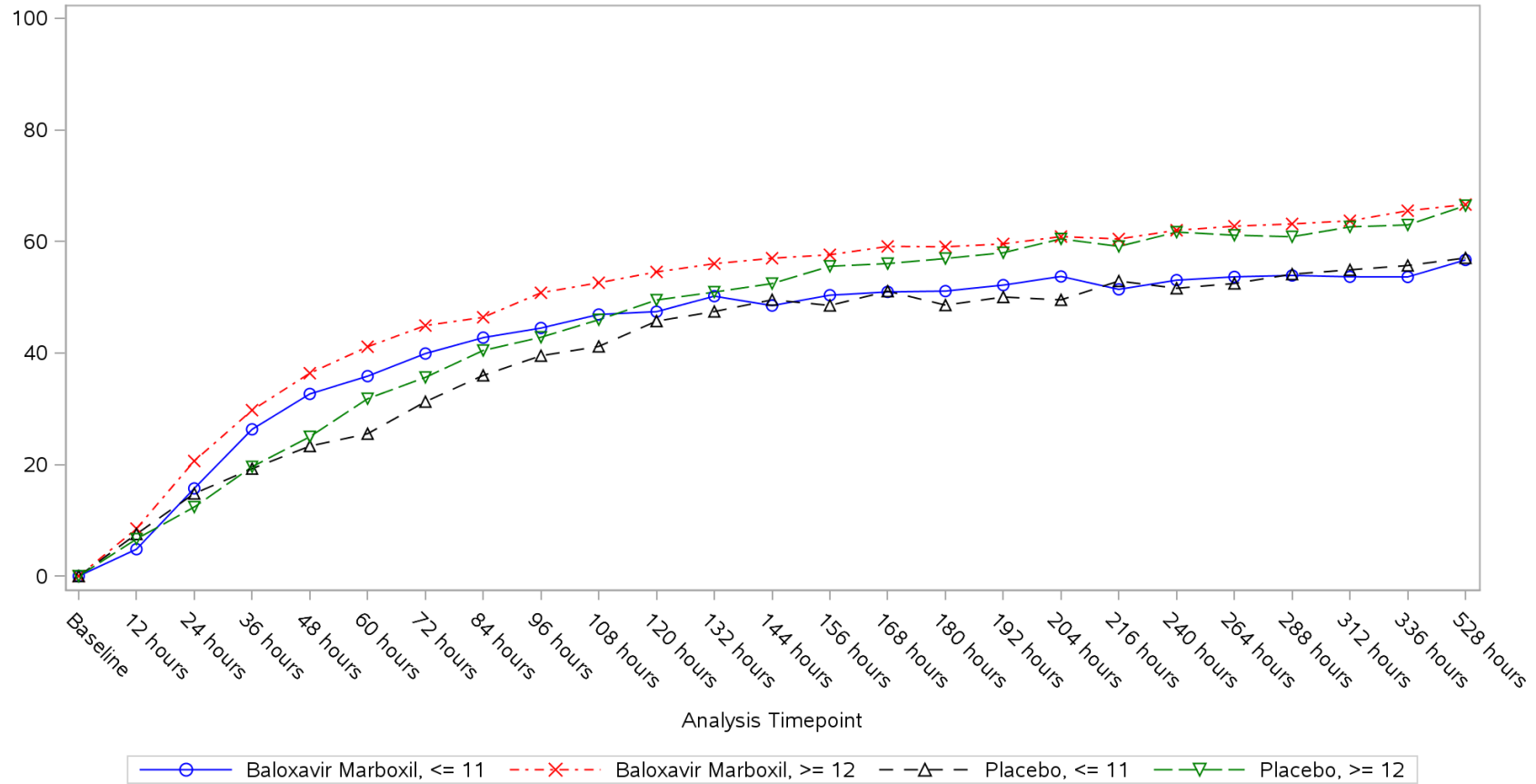
Age -2



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

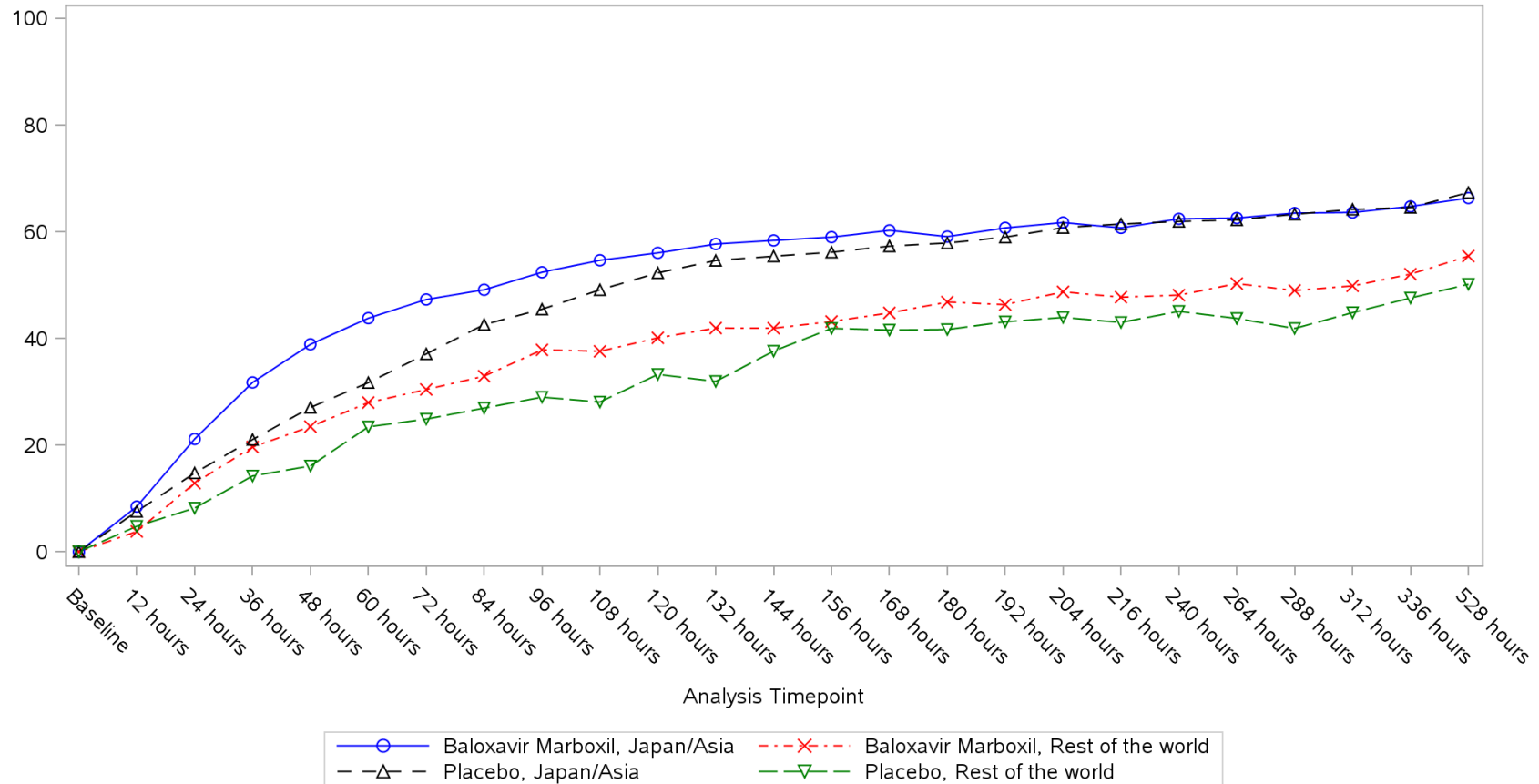
Composite symptom score at baseline



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

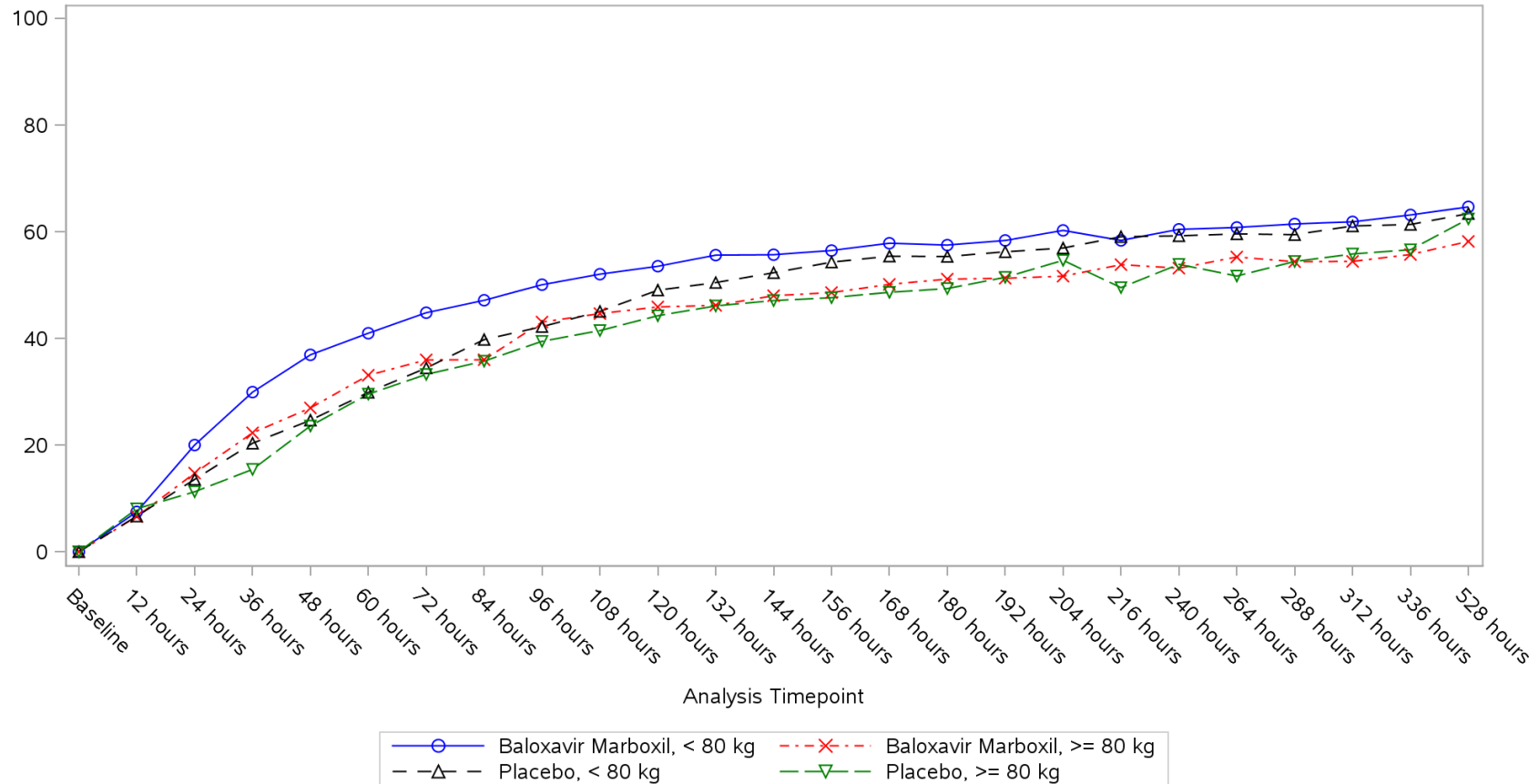
Geographic region



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

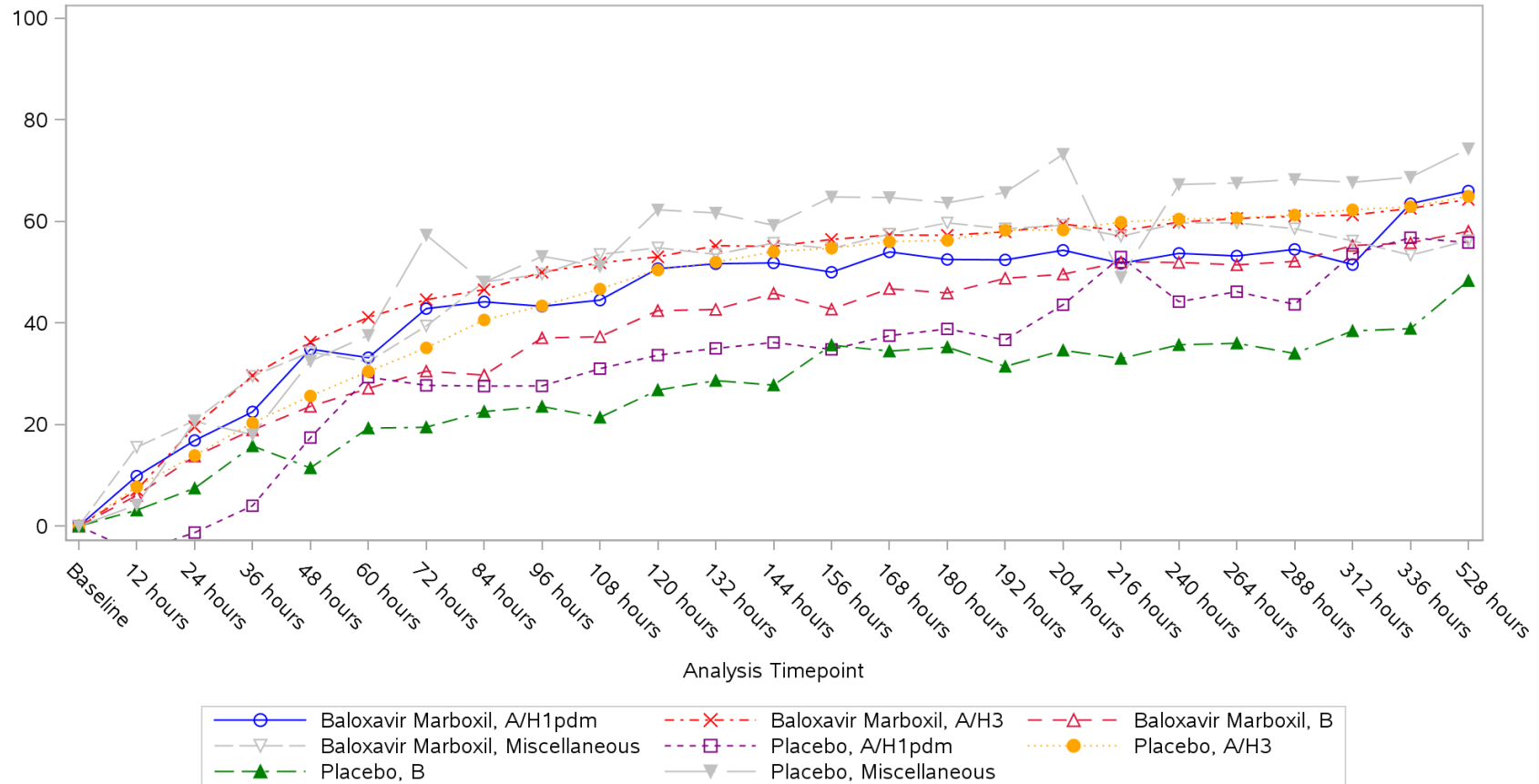
Body weight



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

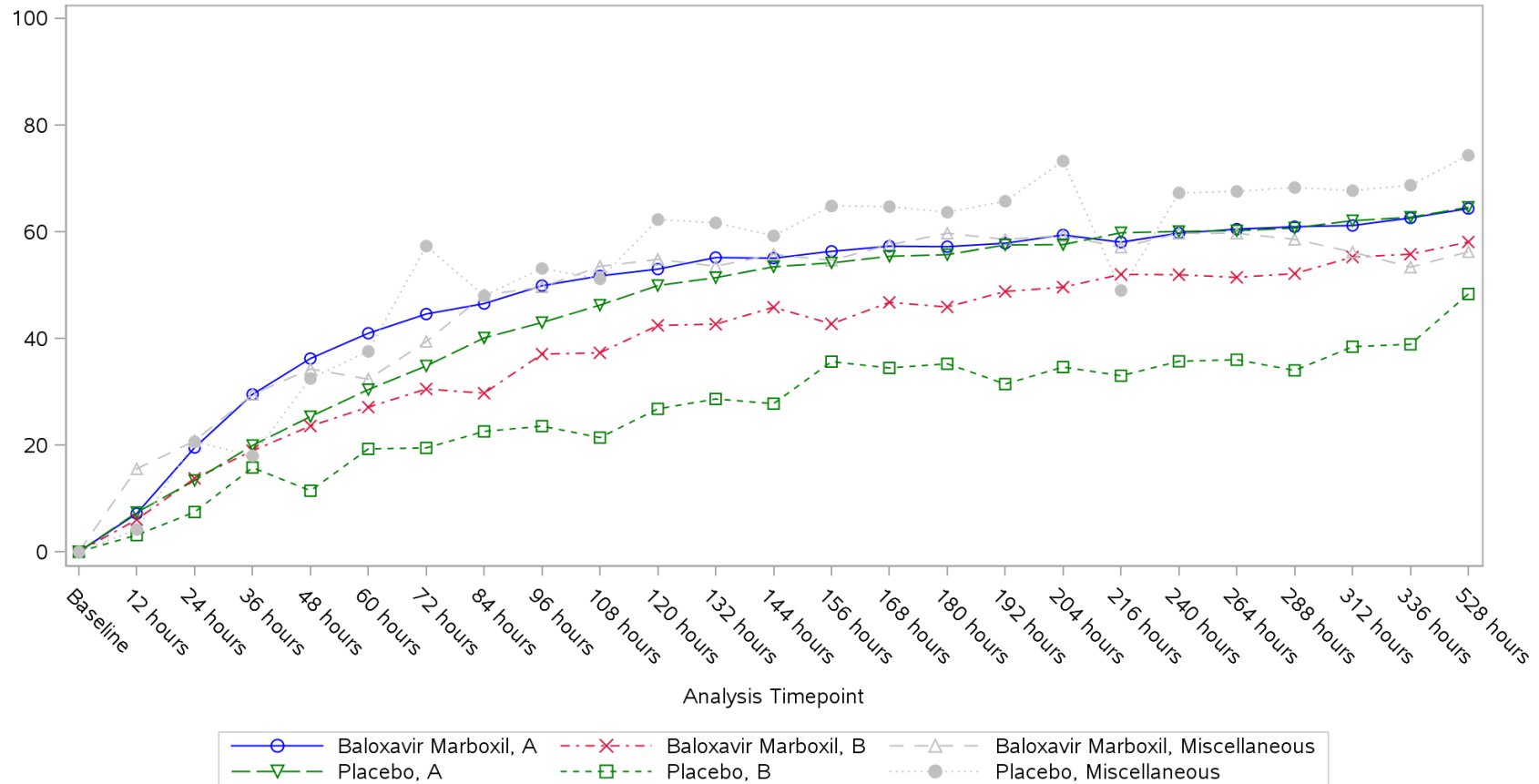
Influenza virus type based on RT-PCR - 1



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

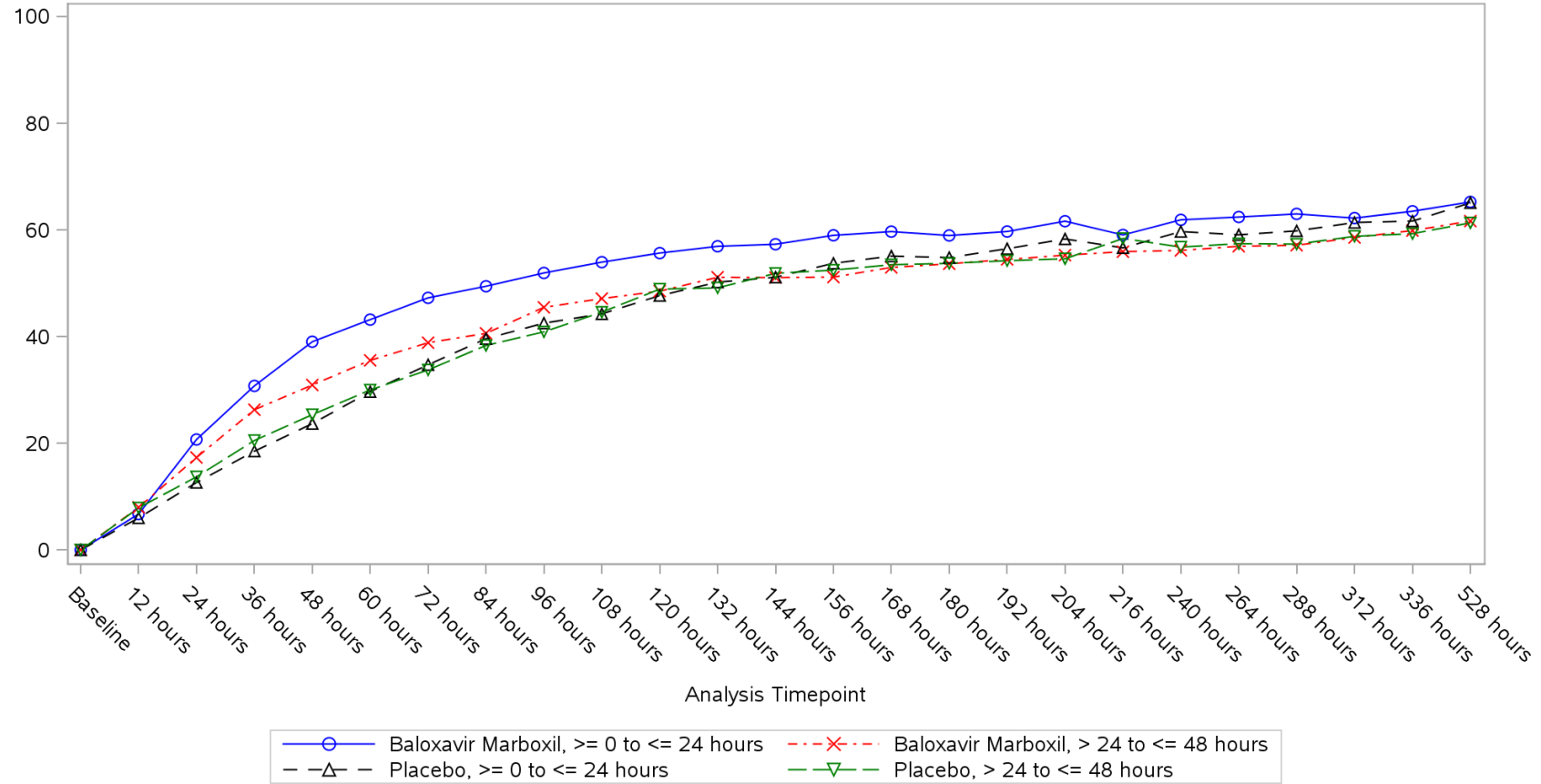
Influenza virus type based on RT-PCR - 2



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

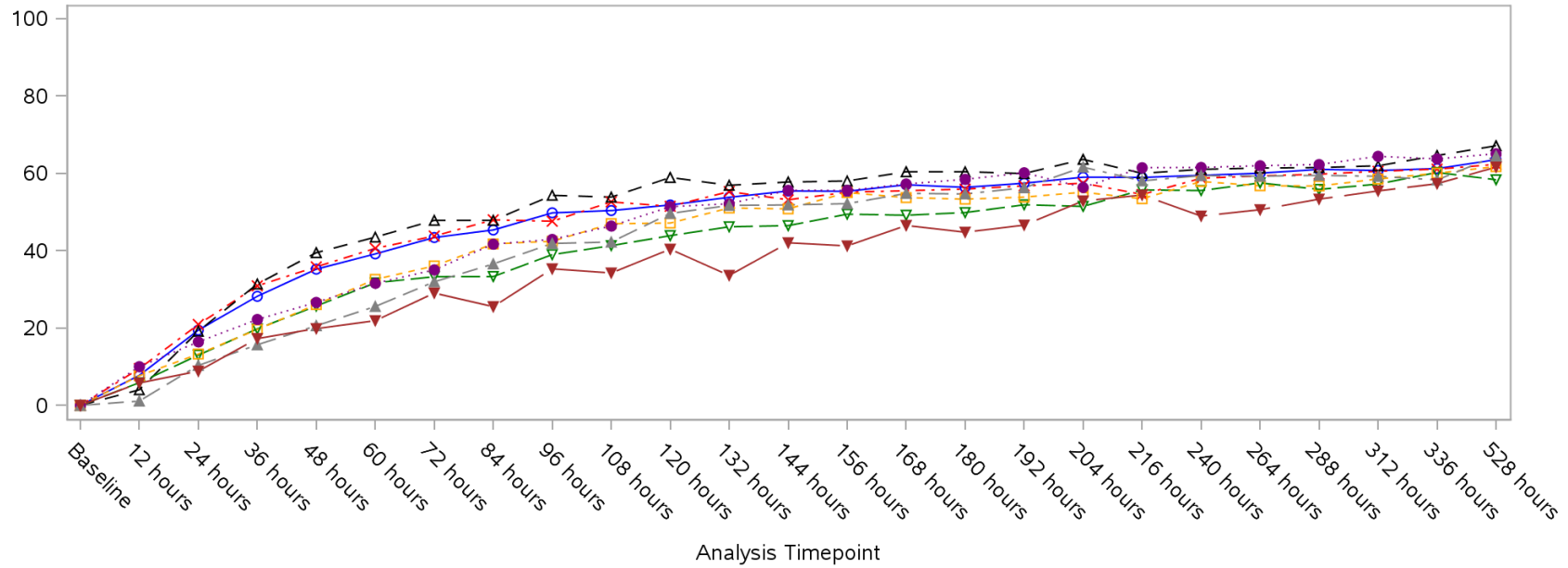
Time to treatment from flu onset



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

Meals before and after dosing



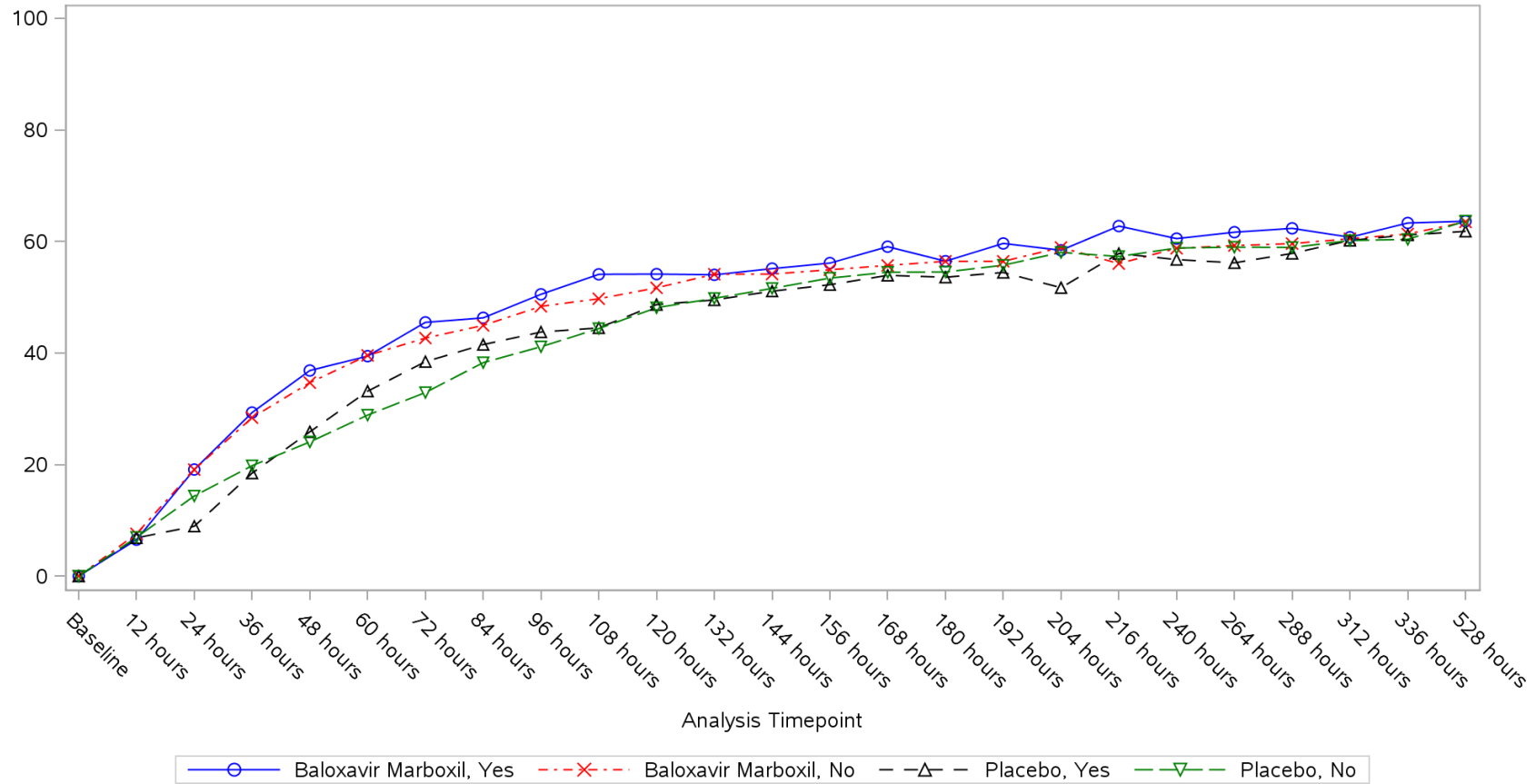
- Baloxavir Marboxil, Dosing < 2 hours from food intake
- - × - - Baloxavir Marboxil, Dosing within 2-4 hours from food intake
- - △ - - Baloxavir Marboxil, Dosing > 4 hours from food intake
- - ▽ - - Baloxavir Marboxil, Missing
- - □ - - Placebo, Dosing < 2 hours from food intake
- - ● - - Placebo, Dosing within 2-4 hours from food intake
- - ▲ - - Placebo, Dosing > 4 hours from food intake
- - ▼ - - Placebo, Missing

Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40815**

Vaccination status



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:02

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS  
 MODEL: Adjusted Analysis by Composite Symptom Scores at Baseline, Geographic Region  
 STUDY: CV40815  
 Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|              |      |       | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |          |
|--------------|------|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|----------|
|              |      |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |          |
| Endpoint     | Name | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population/ Method[4]   |          |
| EQ-5D-5L VAS | All  | n/a   | 450                        | 450                 | 450                     | 49,07      | 0,38         | 231             | 231                 | 231                     | 44,57      | 0,50         | 4,50   | 0,57         | 3,38        | 5,62        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | adjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value. In addition, for the total population, adjusted for randomization

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|              |      |        | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|--------------|------|--------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|              |      |        | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint     | Name | Level  | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
| EQ-5D-5L VAS | All  | n/a    | 450                        | 450                 | 450                     | 47,57      | 0,31         | 231             | 231                 | 231                     | 43,28      | 0,43         | 4,29   | 0,53         | 3,25        | 5,32        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|              | Sex  | Male   | 230                        | 230                 | 230                     | 48,15      | 0,38         | 120             | 120                 | 120                     | 44,89      | 0,53         | 3,26   | 0,65         | 1,98        | 4,54        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|              |      | Female | 220                        | 220                 | 220                     | 46,98      | 0,49         | 111             | 111                 | 111                     | 41,52      | 0,69         | 5,46   | 0,85         | 3,80        | 7,12        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |        |             | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|--------|-------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |        |             | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name   | Level       | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Age -1 | < 18 years  | 62                         | 62                  | 62                      | 46,06      | 0,72         | 27              | 27                  | 27                      | 44,05      | 1,09         | 2,01   | 1,31         | -0,57       | 4,58        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |        | >= 18 years | 388                        | 388                 | 388                     | 47,80      | 0,33         | 204             | 204                 | 204                     | 43,24      | 0,46         | 4,55   | 0,57         | 3,43        | 5,67        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Age -2 | < 20 years  | 79                         | 79                  | 79                      | 47,36      | 0,71         | 38              | 38                  | 38                      | 42,60      | 1,02         | 4,76   | 1,24         | 2,31        | 7,20        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSFinal/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:33

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                     |             | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|-------------------------------------|-------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                     |             | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                | Level       | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |                                     | >= 20 years | 371                        | 371                 | 371                     | 47,62      | 0,34         | 193             | 193                 | 193                     | 43,44      | 0,47         | 4,19   | 0,58         | 3,04        | 5,33        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11       | 142                        | 142                 | 142                     | 43,09      | 0,49         | 72              | 72                  | 72                      | 39,68      | 0,69         | 3,41   | 0,84         | 1,75        | 5,07        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                     | >= 12       | 308                        | 308                 | 308                     | 49,65      | 0,39         | 159             | 159                 | 159                     | 44,99      | 0,54         | 4,66   | 0,67         | 3,35        | 5,97        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:33

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                   |                   | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|-------------------|-------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                   |                   | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name              | Level             | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Geographic region | Japan/Asia        | 340                        | 340                 | 340                     | 50,89      | 0,33         | 175             | 175                 | 175                     | 46,26      | 0,47         | 4,63   | 0,57         | 3,50        | 5,75        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                   | Rest of the world | 110                        | 110                 | 110                     | 36,64      | 0,72         | 56              | 56                  | 56                      | 33,23      | 1,02         | 3,41   | 1,25         | 0,95        | 5,87        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Body weight       | < 80 kg           | 372                        | 372                 | 372                     | 48,58      | 0,33         | 190             | 190                 | 190                     | 44,14      | 0,47         | 4,44   | 0,57         | 3,32        | 5,57        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSFinal/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:33

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |          | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|--|----------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |          | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                     | Level    | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |  | >= 80 kg | 78                         | 78                  | 78                      | 42,65      | 0,78         | 41              | 41                  | 41                      | 39,16      | 1,08         | 3,49   | 1,33         | 0,87        | 6,11        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm  | 7                          | 7                   | 7                       | 45,73      | 1,58         | 7               | 7                   | 7                       | 30,12      | 1,65         | 15,61  | 2,29         | 11,03       | 20,20       | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | A/H3     | 388                        | 388                 | 388                     | 48,66      | 0,31         | 196             | 196                 | 196                     | 44,49      | 0,44         | 4,17   | 0,54         | 3,11        | 5,23        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMean of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |               | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|--|---------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |               | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                     | Level         | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |  | B             | 37                         | 37                  | 37                      | 37,66      | 1,57         | 20              | 20                  | 20                      | 29,56      | 2,11         | 8,10   | 2,65         | 2,84        | 13,35       | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | Miscellaneous | 18                         | 18                  | 18                      | 47,03      | 1,37         | 8               | 8                   | 8                       | 50,63      | 2,08         | -3,61  | 2,49         | -8,57       | 1,36        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 395                        | 395                 | 395                     | 48,57      | 0,31         | 203             | 203                 | 203                     | 44,12      | 0,43         | 4,44   | 0,53         | 3,41        | 5,48        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSFinal/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:33



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                  |                     | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|----------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                  |                     | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                             | Level               | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |                                  | B                   | 37                         | 37                  | 37                      | 37,66      | 1,57         | 20              | 20                  | 20                      | 29,56      | 2,11         | 8,10   | 2,65         | 2,84        | 13,35       | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                  | Miscellaneous       | 18                         | 18                  | 18                      | 47,03      | 1,37         | 8               | 8                   | 8                       | 50,63      | 2,08         | -3,61  | 2,49         | -8,57       | 1,36        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours | 235                        | 235                 | 235                     | 50,28      | 0,42         | 121             | 121                 | 121                     | 43,51      | 0,59         | 6,77   | 0,72         | 5,35        | 8,19        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSFinal/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:33

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                               |  | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|-------------------------------|--|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                               |  | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                          | Level                                    | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |                               | > 24 to <= 48 hours                      | 215                        | 215                 | 215                     | 44,56      | 0,44         | 110             | 110                 | 110                     | 42,99      | 0,62         | 1,57   | 0,76         | 0,08        | 3,06        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 180                        | 180                 | 180                     | 47,55      | 0,48         | 90              | 90                  | 90                      | 43,69      | 0,68         | 3,86   | 0,83         | 2,24        | 5,48        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125                        | 125                 | 125                     | 48,34      | 0,51         | 70              | 70                  | 70                      | 44,91      | 0,69         | 3,43   | 0,86         | 1,74        | 5,13        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                    |                                   | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|--------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                    |                                   | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name               | Level                             | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |                    | Dosing > 4 hours from food intake | 95                         | 95                  | 95                      | 49,52      | 0,60         | 43              | 43                  | 43                      | 44,45      | 0,88         | 5,07   | 1,07         | 2,97        | 7,16        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                    | Missing                           | 50                         | 50                  | 50                      | 41,80      | 1,27         | 28              | 28                  | 28                      | 35,85      | 1,73         | 5,95   | 2,15         | 1,70        | 10,19       | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Vaccination status | Yes                               | 107                        | 107                 | 107                     | 48,11      | 0,62         | 55              | 55                  | 55                      | 44,67      | 0,87         | 3,44   | 1,07         | 1,34        | 5,55        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSFinal/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:33

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40815

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |      |       | Baloxavir Marboxil (N=450) |                     |                         |            |              | Placebo (N=231) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Placebo) |              |             |             |   |            |
|----------|------|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |      |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N               |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total           | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |      | No    | 343                        | 343                 | 343                     | 47,41      | 0,35         | 176             | 176                 | 176                     | 42,85      | 0,50         | 4,56   | 0,61         | 3,37        | 5,75        | Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 376                     | 96,9 | 0,00              | 0,00      | 389                   | 100,0 | 380                     | 97,7 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 288                     | 74,2 | 4,16              | 16,59     | 389                   | 100,0 | 298                     | 76,6 | 6,38              | 18,37     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 350                     | 90,2 | 12,07             | 20,34     | 389                   | 100,0 | 363                     | 93,3 | 13,15             | 18,77     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 293                     | 76,1 | 17,72             | 21,72     | 384                   | 98,7  | 294                     | 76,6 | 18,61             | 22,11     |
| 48 hours  | n/a   | 386                        | 99,5  | 352                     | 91,2 | 23,00             | 21,93     | 382                   | 98,2  | 358                     | 93,7 | 23,72             | 22,87     |
| 60 hours  | n/a   | 384                        | 99,0  | 289                     | 75,3 | 27,76             | 22,50     | 381                   | 97,9  | 303                     | 79,5 | 27,84             | 24,37     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 348                     | 90,9 | 29,78             | 22,87     | 381                   | 97,9  | 345                     | 90,6 | 30,57             | 23,23     |
| 84 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 311                     | 81,2 | 33,65             | 22,52     | 381                   | 97,9  | 293                     | 76,9 | 33,31             | 23,81     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 340                     | 88,8 | 35,22             | 23,55     | 381                   | 97,9  | 345                     | 90,6 | 34,91             | 24,51     |
| 108 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 313                     | 81,9 | 37,71             | 23,41     | 377                   | 96,9  | 306                     | 81,2 | 38,29             | 24,90     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 348                     | 91,1 | 38,90             | 23,48     | 376                   | 96,7  | 329                     | 87,5 | 39,54             | 24,48     |
| 132 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 313                     | 81,9 | 40,96             | 23,00     | 376                   | 96,7  | 294                     | 78,2 | 42,12             | 24,18     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 338                     | 88,5 | 41,62             | 23,60     | 376                   | 96,7  | 326                     | 86,7 | 42,28             | 24,54     |
| 156 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 306                     | 80,3 | 42,67             | 23,62     | 376                   | 96,7  | 303                     | 80,6 | 43,88             | 24,90     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 334                     | 87,7 | 42,80             | 23,03     | 376                   | 96,7  | 331                     | 88,0 | 43,95             | 24,16     |
| 180 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 310                     | 81,6 | 44,18             | 24,41     | 374                   | 96,1  | 303                     | 81,0 | 46,27             | 23,90     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 331                     | 87,1 | 43,81             | 23,84     | 374                   | 96,1  | 323                     | 86,4 | 45,85             | 24,30     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours  | Male  | 193                        | 100,0 | 143                     | 74,1 | 3,33              | 15,20     | 191                   | 100,0 | 149                     | 78,0 | 7,81              | 17,41     |
| 24 hours  | Male  | 193                        | 100,0 | 175                     | 90,7 | 11,96             | 21,42     | 191                   | 100,0 | 183                     | 95,8 | 14,34             | 17,30     |
| 36 hours  | Male  | 192                        | 99,5  | 143                     | 74,5 | 17,83             | 22,58     | 191                   | 100,0 | 147                     | 77,0 | 19,83             | 20,47     |
| 48 hours  | Male  | 192                        | 99,5  | 174                     | 90,6 | 23,32             | 22,19     | 189                   | 99,0  | 181                     | 95,8 | 25,02             | 21,97     |
| 60 hours  | Male  | 192                        | 99,5  | 142                     | 74,0 | 27,35             | 22,69     | 188                   | 98,4  | 156                     | 83,0 | 29,56             | 23,25     |
| 72 hours  | Male  | 192                        | 99,5  | 172                     | 89,6 | 29,75             | 23,65     | 188                   | 98,4  | 177                     | 94,1 | 31,29             | 22,54     |
| 84 hours  | Male  | 192                        | 99,5  | 153                     | 79,7 | 33,40             | 22,46     | 188                   | 98,4  | 150                     | 79,8 | 33,81             | 23,16     |
| 96 hours  | Male  | 192                        | 99,5  | 168                     | 87,5 | 33,83             | 24,38     | 188                   | 98,4  | 171                     | 91,0 | 35,15             | 23,68     |
| 108 hours | Male  | 192                        | 99,5  | 158                     | 82,3 | 36,57             | 23,26     | 185                   | 96,9  | 159                     | 85,9 | 38,67             | 23,93     |
| 120 hours | Male  | 192                        | 99,5  | 169                     | 88,0 | 38,43             | 22,76     | 185                   | 96,9  | 162                     | 87,6 | 39,43             | 23,60     |
| 132 hours | Male  | 192                        | 99,5  | 158                     | 82,3 | 39,46             | 22,62     | 185                   | 96,9  | 154                     | 83,2 | 42,27             | 22,94     |
| 144 hours | Male  | 192                        | 99,5  | 168                     | 87,5 | 41,24             | 22,88     | 185                   | 96,9  | 160                     | 86,5 | 41,77             | 24,10     |
| 156 hours | Male  | 191                        | 99,0  | 154                     | 80,6 | 40,93             | 24,03     | 185                   | 96,9  | 158                     | 85,4 | 43,91             | 24,49     |
| 168 hours | Male  | 191                        | 99,0  | 169                     | 88,5 | 41,83             | 23,23     | 186                   | 97,4  | 167                     | 89,8 | 43,88             | 24,10     |
| 180 hours | Male  | 191                        | 99,0  | 153                     | 80,1 | 43,43             | 24,18     | 184                   | 96,3  | 157                     | 85,3 | 46,53             | 23,69     |
| 192 hours | Male  | 191                        | 99,0  | 164                     | 85,9 | 43,13             | 23,20     | 184                   | 96,3  | 159                     | 86,4 | 44,65             | 24,33     |
| 204 hours | Male  | 191                        | 99,0  | 85                      | 44,5 | 45,85             | 23,36     | 184                   | 96,3  | 90                      | 48,9 | 48,10             | 25,03     |
| 216 hours | Male  | 191                        | 99,0  | 89                      | 46,6 | 45,28             | 23,08     | 184                   | 96,3  | 82                      | 44,6 | 44,77             | 24,34     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |        | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|--------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |        | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours | Male   | 191                        | 99,0  | 169                     | 88,5 | 45,76             | 23,40     | 184                   | 96,3  | 165                     | 89,7 | 48,61             | 24,39     |
| 264 hours | Male   | 189                        | 97,9  | 171                     | 90,5 | 47,11             | 23,28     | 183                   | 95,8  | 164                     | 89,6 | 48,20             | 23,76     |
| 288 hours | Male   | 189                        | 97,9  | 169                     | 89,4 | 47,31             | 23,23     | 183                   | 95,8  | 169                     | 92,3 | 49,60             | 23,43     |
| 312 hours | Male   | 189                        | 97,9  | 171                     | 90,5 | 48,70             | 22,70     | 182                   | 95,3  | 169                     | 92,9 | 50,42             | 23,56     |
| 336 hours | Male   | 189                        | 97,9  | 162                     | 85,7 | 50,00             | 22,10     | 182                   | 95,3  | 167                     | 91,8 | 52,36             | 22,72     |
| 360 hours | Male   | 189                        | 97,9  | 169                     | 89,4 | 50,71             | 22,93     | 182                   | 95,3  | 166                     | 91,2 | 52,47             | 23,20     |
| 384 hours | Male   | 188                        | 97,4  | 164                     | 87,2 | 50,75             | 22,34     | 182                   | 95,3  | 166                     | 91,2 | 53,90             | 22,46     |
| 408 hours | Male   | 188                        | 97,4  | 165                     | 87,8 | 52,28             | 22,06     | 182                   | 95,3  | 162                     | 89,0 | 53,52             | 22,83     |
| 432 hours | Male   | 186                        | 96,4  | 161                     | 86,6 | 52,55             | 22,19     | 181                   | 94,8  | 161                     | 89,0 | 54,39             | 22,96     |
| 456 hours | Male   | 163                        | 84,5  | 146                     | 89,6 | 53,65             | 21,64     | 162                   | 84,8  | 143                     | 88,3 | 54,63             | 22,85     |
| 480 hours | Male   | 145                        | 75,1  | 126                     | 86,9 | 53,24             | 22,27     | 147                   | 77,0  | 129                     | 87,8 | 56,50             | 22,30     |
| 504 hours | Male   | 126                        | 65,3  | 106                     | 84,1 | 53,60             | 22,05     | 124                   | 64,9  | 109                     | 87,9 | 56,67             | 22,33     |
| 528 hours | Male   | 59                         | 30,6  | 45                      | 76,3 | 56,27             | 25,76     | 72                    | 37,7  | 64                      | 88,9 | 59,94             | 19,31     |
|           |        |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | Female | 195                        | 100,0 | 190                     | 97,4 | 0,00              | 0,00      | 198                   | 100,0 | 192                     | 97,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Female | 195                        | 100,0 | 145                     | 74,4 | 4,98              | 17,87     | 198                   | 100,0 | 149                     | 75,3 | 4,94              | 19,24     |
| 24 hours  | Female | 195                        | 100,0 | 175                     | 89,7 | 12,18             | 19,26     | 198                   | 100,0 | 180                     | 90,9 | 11,94             | 20,14     |
| 36 hours  | Female | 193                        | 99,0  | 150                     | 77,7 | 17,61             | 20,93     | 193                   | 97,5  | 147                     | 76,2 | 17,39             | 23,65     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |        | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |        | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 48 hours  | Female | 194                        | 99,5 | 178                     | 91,8 | 22,69             | 21,73     | 193                   | 97,5 | 177                     | 91,7 | 22,40             | 23,74     |
| 60 hours  | Female | 192                        | 98,5 | 147                     | 76,6 | 28,16             | 22,39     | 193                   | 97,5 | 147                     | 76,2 | 26,02             | 25,47     |
| 72 hours  | Female | 191                        | 97,9 | 176                     | 92,1 | 29,81             | 22,15     | 193                   | 97,5 | 168                     | 87,0 | 29,80             | 23,97     |
| 84 hours  | Female | 191                        | 97,9 | 158                     | 82,7 | 33,90             | 22,64     | 193                   | 97,5 | 143                     | 74,1 | 32,79             | 24,55     |
| 96 hours  | Female | 191                        | 97,9 | 172                     | 90,1 | 36,58             | 22,69     | 193                   | 97,5 | 174                     | 90,2 | 34,67             | 25,37     |
| 108 hours | Female | 190                        | 97,4 | 155                     | 81,6 | 38,87             | 23,58     | 192                   | 97,0 | 147                     | 76,6 | 37,87             | 25,98     |
| 120 hours | Female | 190                        | 97,4 | 179                     | 94,2 | 39,35             | 24,19     | 191                   | 96,5 | 167                     | 87,4 | 39,65             | 25,36     |
| 132 hours | Female | 190                        | 97,4 | 155                     | 81,6 | 42,48             | 23,36     | 191                   | 96,5 | 140                     | 73,3 | 41,96             | 25,57     |
| 144 hours | Female | 190                        | 97,4 | 170                     | 89,5 | 41,98             | 24,35     | 191                   | 96,5 | 166                     | 86,9 | 42,78             | 25,03     |
| 156 hours | Female | 190                        | 97,4 | 152                     | 80,0 | 44,43             | 23,14     | 191                   | 96,5 | 145                     | 75,9 | 43,86             | 25,42     |
| 168 hours | Female | 190                        | 97,4 | 165                     | 86,8 | 43,79             | 22,86     | 190                   | 96,0 | 164                     | 86,3 | 44,02             | 24,29     |
| 180 hours | Female | 189                        | 96,9 | 157                     | 83,1 | 44,90             | 24,68     | 190                   | 96,0 | 146                     | 76,8 | 46,00             | 24,20     |
| 192 hours | Female | 189                        | 96,9 | 167                     | 88,4 | 44,49             | 24,49     | 190                   | 96,0 | 164                     | 86,3 | 47,02             | 24,29     |
| 204 hours | Female | 189                        | 96,9 | 81                      | 42,9 | 45,56             | 26,39     | 190                   | 96,0 | 96                      | 50,5 | 47,27             | 25,22     |
| 216 hours | Female | 189                        | 96,9 | 98                      | 51,9 | 46,71             | 24,16     | 190                   | 96,0 | 89                      | 46,8 | 45,64             | 25,07     |
| 240 hours | Female | 190                        | 97,4 | 174                     | 91,6 | 46,94             | 24,39     | 190                   | 96,0 | 173                     | 91,1 | 48,54             | 24,32     |
| 264 hours | Female | 189                        | 96,9 | 175                     | 92,6 | 48,42             | 23,84     | 190                   | 96,0 | 168                     | 88,4 | 48,90             | 24,00     |
| 288 hours | Female | 189                        | 96,9 | 172                     | 91,0 | 48,98             | 23,88     | 191                   | 96,5 | 166                     | 86,9 | 49,27             | 25,60     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |            | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|-----------|------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |            | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level      | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours | Female     | 189                        | 96,9  | 171                     | 90,5  | 50,50             | 25,17     | 190                   | 96,0  | 165                     | 86,8  | 50,32             | 25,09     |
| 336 hours | Female     | 188                        | 96,4  | 172                     | 91,5  | 50,44             | 24,27     | 190                   | 96,0  | 166                     | 87,4  | 51,98             | 24,84     |
| 360 hours | Female     | 187                        | 95,9  | 169                     | 90,4  | 51,05             | 24,32     | 190                   | 96,0  | 161                     | 84,7  | 52,52             | 24,75     |
| 384 hours | Female     | 186                        | 95,4  | 162                     | 87,1  | 51,67             | 24,60     | 190                   | 96,0  | 165                     | 86,8  | 53,55             | 24,14     |
| 408 hours | Female     | 186                        | 95,4  | 165                     | 88,7  | 53,13             | 23,44     | 190                   | 96,0  | 160                     | 84,2  | 54,43             | 24,13     |
| 432 hours | Female     | 186                        | 95,4  | 173                     | 93,0  | 52,56             | 24,48     | 188                   | 94,9  | 162                     | 86,2  | 54,38             | 22,82     |
| 456 hours | Female     | 171                        | 87,7  | 150                     | 87,7  | 53,89             | 25,12     | 171                   | 86,4  | 147                     | 86,0  | 55,50             | 23,34     |
| 480 hours | Female     | 158                        | 81,0  | 142                     | 89,9  | 53,32             | 25,86     | 159                   | 80,3  | 134                     | 84,3  | 55,96             | 23,69     |
| 504 hours | Female     | 141                        | 72,3  | 129                     | 91,5  | 54,50             | 23,80     | 136                   | 68,7  | 113                     | 83,1  | 56,01             | 23,33     |
| 528 hours | Female     | 61                         | 31,3  | 47                      | 77,0  | 55,09             | 23,44     | 65                    | 32,8  | 51                      | 78,5  | 55,90             | 22,17     |
| Age       |            |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 13                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 17                    | 100,0 | 17                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 9,00              | 15,15     | 17                    | 100,0 | 17                      | 100,0 | 9,88              | 18,17     |
| 24 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 7,42              | 16,20     | 17                    | 100,0 | 17                      | 100,0 | 17,65             | 18,71     |
| 36 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 11                      | 84,6  | 13,18             | 23,40     | 17                    | 100,0 | 13                      | 76,5  | 16,92             | 23,29     |
| 48 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 18,75             | 16,66     | 17                    | 100,0 | 16                      | 94,1  | 25,38             | 23,17     |
| 60 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 11                      | 84,6  | 25,91             | 15,83     | 17                    | 100,0 | 13                      | 76,5  | 21,08             | 24,81     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |            | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|-----------|------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |            | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level      | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 72 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 30,67             | 16,55     | 17                    | 100,0 | 16                      | 94,1  | 26,75             | 19,31     |
| 84 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 29,00             | 15,40     | 17                    | 100,0 | 11                      | 64,7  | 29,09             | 25,03     |
| 96 hours  | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 31,25             | 17,33     | 17                    | 100,0 | 17                      | 100,0 | 34,24             | 21,43     |
| 108 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 13                      | 100,0 | 27,85             | 17,65     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2  | 38,20             | 22,77     |
| 120 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 13                      | 100,0 | 33,69             | 14,86     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2  | 40,53             | 22,72     |
| 132 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 10                      | 76,9  | 33,40             | 17,00     | 17                    | 100,0 | 12                      | 70,6  | 50,08             | 24,33     |
| 144 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 10                      | 76,9  | 35,50             | 15,67     | 17                    | 100,0 | 14                      | 82,4  | 47,57             | 25,91     |
| 156 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 37,00             | 14,72     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2  | 49,87             | 22,16     |
| 168 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 40,17             | 17,50     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2  | 48,93             | 22,69     |
| 180 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 11                      | 84,6  | 39,64             | 16,91     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2  | 53,67             | 21,48     |
| 192 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 41,25             | 13,93     | 17                    | 100,0 | 11                      | 64,7  | 54,82             | 18,95     |
| 204 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 6                       | 46,2  | 38,33             | 10,82     | 17                    | 100,0 | 8                       | 47,1  | 58,63             | 17,65     |
| 216 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 4                       | 30,8  | 51,00             | 7,16      | 17                    | 100,0 | 7                       | 41,2  | 54,14             | 25,68     |
| 240 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 43,08             | 11,50     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2  | 55,60             | 23,80     |
| 264 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 11                      | 84,6  | 45,36             | 11,05     | 17                    | 100,0 | 16                      | 94,1  | 57,38             | 24,57     |
| 288 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 48,00             | 9,75      | 17                    | 100,0 | 17                      | 100,0 | 57,76             | 24,23     |
| 312 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3  | 39,50             | 26,48     | 17                    | 100,0 | 14                      | 82,4  | 60,50             | 21,27     |
| 336 hours | < 18 years | 13                         | 100,0 | 11                      | 84,6  | 44,18             | 17,50     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2  | 63,40             | 19,28     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|----------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                      | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 360 hours | < 18 years           | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3 | 46,42             | 15,52     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2 | 59,87             | 20,20     |
| 384 hours | < 18 years           | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3 | 48,58             | 15,84     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2 | 61,20             | 21,00     |
| 408 hours | < 18 years           | 13                         | 100,0 | 10                      | 76,9 | 52,70             | 16,21     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2 | 60,00             | 23,38     |
| 432 hours | < 18 years           | 13                         | 100,0 | 12                      | 92,3 | 50,00             | 13,44     | 16                    | 94,1  | 14                      | 87,5 | 56,07             | 23,38     |
| 456 hours | < 18 years           | 11                         | 84,6  | 7                       | 63,6 | 44,57             | 21,44     | 14                    | 82,4  | 11                      | 78,6 | 56,55             | 19,40     |
| 480 hours | < 18 years           | 11                         | 84,6  | 10                      | 90,9 | 51,60             | 17,49     | 14                    | 82,4  | 12                      | 85,7 | 50,67             | 22,95     |
| 504 hours | < 18 years           | 10                         | 76,9  | 9                       | 90,0 | 50,44             | 14,87     | 12                    | 70,6  | 10                      | 83,3 | 55,20             | 17,74     |
| 528 hours | < 18 years           | 6                          | 46,2  | 3                       | 50,0 | 62,00             | 6,00      | 6                     | 35,3  | 5                       | 83,3 | 61,20             | 10,28     |
|           |                      |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | >= 18 to <= 64 years | 262                        | 100,0 | 253                     | 96,6 | 0,00              | 0,00      | 269                   | 100,0 | 262                     | 97,4 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 18 to <= 64 years | 262                        | 100,0 | 200                     | 76,3 | 3,20              | 17,03     | 269                   | 100,0 | 212                     | 78,8 | 6,59              | 17,50     |
| 24 hours  | >= 18 to <= 64 years | 262                        | 100,0 | 237                     | 90,5 | 12,70             | 20,70     | 269                   | 100,0 | 251                     | 93,3 | 13,63             | 17,34     |
| 36 hours  | >= 18 to <= 64 years | 261                        | 99,6  | 202                     | 77,4 | 18,94             | 21,93     | 266                   | 98,9  | 206                     | 77,4 | 20,26             | 21,02     |
| 48 hours  | >= 18 to <= 64 years | 261                        | 99,6  | 239                     | 91,6 | 24,28             | 22,91     | 264                   | 98,1  | 247                     | 93,6 | 25,62             | 22,14     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|----------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                      | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 60 hours  | >= 18 to <= 64 years | 260                        | 99,2 | 197                     | 75,8 | 29,58             | 23,19     | 264                   | 98,1 | 210                     | 79,5 | 29,69             | 23,31     |
| 72 hours  | >= 18 to <= 64 years | 259                        | 98,9 | 235                     | 90,7 | 31,37             | 23,78     | 264                   | 98,1 | 237                     | 89,8 | 32,76             | 22,86     |
| 84 hours  | >= 18 to <= 64 years | 259                        | 98,9 | 213                     | 82,2 | 35,39             | 23,29     | 264                   | 98,1 | 202                     | 76,5 | 35,69             | 22,92     |
| 96 hours  | >= 18 to <= 64 years | 259                        | 98,9 | 226                     | 87,3 | 37,71             | 23,71     | 264                   | 98,1 | 236                     | 89,4 | 36,72             | 24,25     |
| 108 hours | >= 18 to <= 64 years | 258                        | 98,5 | 218                     | 84,5 | 40,88             | 23,37     | 261                   | 97,0 | 215                     | 82,4 | 40,24             | 24,41     |
| 120 hours | >= 18 to <= 64 years | 258                        | 98,5 | 233                     | 90,3 | 41,29             | 24,22     | 261                   | 97,0 | 224                     | 85,8 | 42,18             | 23,89     |
| 132 hours | >= 18 to <= 64 years | 258                        | 98,5 | 210                     | 81,4 | 44,36             | 22,85     | 261                   | 97,0 | 202                     | 77,4 | 45,18             | 22,99     |
| 144 hours | >= 18 to <= 64 years | 258                        | 98,5 | 226                     | 87,6 | 44,79             | 23,28     | 261                   | 97,0 | 224                     | 85,8 | 44,67             | 23,65     |
| 156 hours | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 98,1 | 214                     | 83,3 | 46,07             | 23,64     | 261                   | 97,0 | 214                     | 82,0 | 46,25             | 24,26     |
| 168 hours | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 98,1 | 224                     | 87,2 | 45,69             | 22,69     | 260                   | 96,7 | 223                     | 85,8 | 46,72             | 23,52     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|----------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                      | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 180 hours | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 98,1 | 217                     | 84,4 | 47,64             | 23,79     | 260                   | 96,7 | 209                     | 80,4 | 48,60             | 22,95     |
| 192 hours | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 98,1 | 221                     | 86,0 | 46,47             | 23,87     | 260                   | 96,7 | 223                     | 85,8 | 48,98             | 23,60     |
| 204 hours | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 98,1 | 118                     | 45,9 | 48,81             | 25,03     | 260                   | 96,7 | 130                     | 50,0 | 50,06             | 24,56     |
| 216 hours | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 98,1 | 123                     | 47,9 | 48,66             | 24,17     | 260                   | 96,7 | 117                     | 45,0 | 47,93             | 24,15     |
| 240 hours | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 98,1 | 231                     | 89,9 | 49,73             | 23,64     | 260                   | 96,7 | 232                     | 89,2 | 52,02             | 22,90     |
| 264 hours | >= 18 to <= 64 years | 256                        | 97,7 | 233                     | 91,0 | 50,82             | 23,40     | 260                   | 96,7 | 228                     | 87,7 | 51,27             | 22,57     |
| 288 hours | >= 18 to <= 64 years | 256                        | 97,7 | 233                     | 91,0 | 50,61             | 23,51     | 261                   | 97,0 | 231                     | 88,5 | 52,26             | 23,46     |
| 312 hours | >= 18 to <= 64 years | 256                        | 97,7 | 234                     | 91,4 | 52,74             | 23,53     | 259                   | 96,3 | 230                     | 88,8 | 53,11             | 23,69     |
| 336 hours | >= 18 to <= 64 years | 255                        | 97,3 | 228                     | 89,4 | 52,12             | 24,00     | 259                   | 96,3 | 228                     | 88,0 | 55,39             | 22,48     |
| 360 hours | >= 18 to <= 64 years | 254                        | 96,9 | 229                     | 90,2 | 53,24             | 23,97     | 259                   | 96,3 | 224                     | 86,5 | 55,85             | 23,09     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|----------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                      | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 384 hours | >= 18 to <= 64 years | 252                        | 96,2  | 216                     | 85,7 | 54,25             | 23,24     | 259                   | 96,3  | 228                     | 88,0 | 57,11             | 21,94     |
| 408 hours | >= 18 to <= 64 years | 252                        | 96,2  | 222                     | 88,1 | 55,51             | 22,60     | 259                   | 96,3  | 220                     | 84,9 | 57,32             | 22,14     |
| 432 hours | >= 18 to <= 64 years | 250                        | 95,4  | 224                     | 89,6 | 55,58             | 23,50     | 257                   | 95,5  | 222                     | 86,4 | 57,15             | 22,28     |
| 456 hours | >= 18 to <= 64 years | 224                        | 85,5  | 199                     | 88,8 | 57,16             | 22,98     | 237                   | 88,1  | 210                     | 88,6 | 57,49             | 22,53     |
| 480 hours | >= 18 to <= 64 years | 203                        | 77,5  | 179                     | 88,2 | 56,63             | 23,96     | 215                   | 79,9  | 186                     | 86,5 | 59,61             | 21,46     |
| 504 hours | >= 18 to <= 64 years | 178                        | 67,9  | 159                     | 89,3 | 57,52             | 22,68     | 182                   | 67,7  | 155                     | 85,2 | 59,14             | 22,02     |
| 528 hours | >= 18 to <= 64 years | 83                         | 31,7  | 69                      | 83,1 | 57,87             | 24,27     | 104                   | 38,7  | 89                      | 85,6 | 58,81             | 20,12     |
|           |                      |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | >= 65 to <= 74 years | 85                         | 100,0 | 83                      | 97,6 | 0,00              | 0,00      | 78                    | 100,0 | 76                      | 97,4 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 65 to <= 74 years | 85                         | 100,0 | 59                      | 69,4 | 7,93              | 14,49     | 78                    | 100,0 | 48                      | 61,5 | 7,90              | 22,32     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|----------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                      | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 24 hours  | >= 65 to <= 74 years | 85                         | 100,0 | 74                      | 87,1 | 13,30             | 20,48     | 78                    | 100,0 | 73                      | 93,6 | 13,25             | 22,92     |
| 36 hours  | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 61                      | 72,6 | 18,54             | 20,79     | 77                    | 98,7  | 56                      | 72,7 | 17,23             | 25,22     |
| 48 hours  | >= 65 to <= 74 years | 85                         | 100,0 | 76                      | 89,4 | 22,24             | 21,11     | 77                    | 98,7  | 71                      | 92,2 | 21,76             | 25,06     |
| 60 hours  | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 60                      | 71,4 | 26,42             | 21,27     | 77                    | 98,7  | 61                      | 79,2 | 26,21             | 27,69     |
| 72 hours  | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 75                      | 89,3 | 29,51             | 21,18     | 77                    | 98,7  | 70                      | 90,9 | 28,13             | 24,77     |
| 84 hours  | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 64                      | 76,2 | 32,47             | 20,68     | 77                    | 98,7  | 60                      | 77,9 | 30,67             | 25,91     |
| 96 hours  | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 78                      | 92,9 | 33,01             | 22,65     | 77                    | 98,7  | 71                      | 92,2 | 33,69             | 25,57     |
| 108 hours | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 61                      | 72,6 | 33,62             | 22,62     | 77                    | 98,7  | 58                      | 75,3 | 36,62             | 26,01     |
| 120 hours | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 77                      | 91,7 | 36,40             | 21,91     | 76                    | 97,4  | 69                      | 90,8 | 36,32             | 25,21     |
| 132 hours | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8  | 70                      | 83,3 | 36,79             | 22,09     | 76                    | 97,4  | 59                      | 77,6 | 36,56             | 25,38     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|----------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                      | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8 | 77                      | 91,7 | 38,03             | 23,33     | 76                    | 97,4 | 67                      | 88,2 | 39,33             | 25,71     |
| 156 hours | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8 | 63                      | 75,0 | 37,25             | 21,88     | 76                    | 97,4 | 58                      | 76,3 | 39,41             | 25,69     |
| 168 hours | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8 | 74                      | 88,1 | 39,27             | 23,06     | 76                    | 97,4 | 71                      | 93,4 | 40,07             | 24,13     |
| 180 hours | >= 65 to <= 74 years | 83                         | 97,6 | 64                      | 77,1 | 39,05             | 24,75     | 75                    | 96,2 | 61                      | 81,3 | 41,72             | 25,20     |
| 192 hours | >= 65 to <= 74 years | 83                         | 97,6 | 73                      | 88,0 | 40,93             | 24,31     | 75                    | 96,2 | 68                      | 90,7 | 40,19             | 24,37     |
| 204 hours | >= 65 to <= 74 years | 83                         | 97,6 | 32                      | 38,6 | 40,44             | 24,74     | 75                    | 96,2 | 35                      | 46,7 | 42,94             | 26,57     |
| 216 hours | >= 65 to <= 74 years | 83                         | 97,6 | 46                      | 55,4 | 42,41             | 22,44     | 75                    | 96,2 | 35                      | 46,7 | 43,31             | 22,45     |
| 240 hours | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 98,8 | 75                      | 89,3 | 41,60             | 24,18     | 75                    | 96,2 | 71                      | 94,7 | 42,28             | 24,52     |
| 264 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 77                      | 93,9 | 44,00             | 23,36     | 74                    | 94,9 | 68                      | 91,9 | 42,57             | 24,72     |
| 288 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 72                      | 87,8 | 45,38             | 23,16     | 74                    | 94,9 | 67                      | 90,5 | 43,09             | 24,58     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/ICV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/ICV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|----------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                      | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 74                      | 90,2 | 45,49             | 22,85     | 74                    | 94,9 | 69                      | 93,2 | 44,13             | 24,38     |
| 336 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 72                      | 87,8 | 48,92             | 20,69     | 74                    | 94,9 | 69                      | 93,2 | 44,77             | 25,04     |
| 360 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 72                      | 87,8 | 48,88             | 22,06     | 74                    | 94,9 | 68                      | 91,9 | 45,28             | 24,26     |
| 384 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 72                      | 87,8 | 48,04             | 22,93     | 74                    | 94,9 | 68                      | 91,9 | 45,85             | 24,38     |
| 408 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 73                      | 89,0 | 49,21             | 21,67     | 74                    | 94,9 | 69                      | 93,2 | 46,14             | 24,83     |
| 432 hours | >= 65 to <= 74 years | 82                         | 96,5 | 73                      | 89,0 | 48,59             | 22,01     | 74                    | 94,9 | 67                      | 90,5 | 49,24             | 23,20     |
| 456 hours | >= 65 to <= 74 years | 75                         | 88,2 | 69                      | 92,0 | 49,28             | 22,27     | 62                    | 79,5 | 53                      | 85,5 | 48,40             | 24,96     |
| 480 hours | >= 65 to <= 74 years | 67                         | 78,8 | 59                      | 88,1 | 49,51             | 23,81     | 60                    | 76,9 | 51                      | 85,0 | 49,55             | 25,28     |
| 504 hours | >= 65 to <= 74 years | 59                         | 69,4 | 50                      | 84,7 | 50,38             | 22,93     | 52                    | 66,7 | 45                      | 86,5 | 52,00             | 24,71     |
| 528 hours | >= 65 to <= 74 years | 22                         | 25,9 | 13                      | 59,1 | 57,23             | 22,68     | 20                    | 25,6 | 15                      | 75,0 | 59,80             | 24,20     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/ICV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/ICV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |             | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |             | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level       | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Baseline  | >= 75 years | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 0,00              | 0,00      | 25                    | 100,0 | 25                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 75 years | 28                         | 100,0 | 17                      | 60,7 | -1,00             | 17,37     | 25                    | 100,0 | 21                      | 84,0  | -2,14             | 15,86     |
| 24 hours  | >= 75 years | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 5,26              | 17,67     | 25                    | 100,0 | 22                      | 88,0  | 3,91              | 17,87     |
| 36 hours  | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 19                      | 70,4 | 4,68              | 18,04     | 24                    | 96,0  | 19                      | 79,2  | 6,00              | 20,40     |
| 48 hours  | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 15,12             | 14,74     | 24                    | 96,0  | 24                      | 100,0 | 8,96              | 18,27     |
| 60 hours  | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 21                      | 77,8 | 15,52             | 19,08     | 23                    | 92,0  | 19                      | 82,6  | 17,37             | 22,27     |
| 72 hours  | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 26                      | 96,3 | 15,77             | 17,03     | 23                    | 92,0  | 22                      | 95,7  | 17,45             | 20,47     |
| 84 hours  | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 22                      | 81,5 | 22,82             | 20,80     | 23                    | 92,0  | 20                      | 87,0  | 19,55             | 21,31     |
| 96 hours  | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 24                      | 88,9 | 21,00             | 22,71     | 23                    | 92,0  | 21                      | 91,3  | 19,24             | 21,73     |
| 108 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 21                      | 77,8 | 22,81             | 20,98     | 22                    | 88,0  | 18                      | 81,8  | 20,44             | 23,01     |
| 120 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 27,08             | 20,78     | 22                    | 88,0  | 21                      | 95,5  | 21,33             | 21,77     |
| 132 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 23                      | 85,2 | 25,87             | 21,59     | 22                    | 88,0  | 21                      | 95,5  | 23,76             | 21,97     |
| 144 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 26,40             | 22,95     | 22                    | 88,0  | 21                      | 95,5  | 22,71             | 20,49     |
| 156 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 17                      | 63,0 | 24,00             | 22,86     | 22                    | 88,0  | 16                      | 72,7  | 22,75             | 22,08     |
| 168 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 24                      | 88,9 | 28,08             | 22,43     | 23                    | 92,0  | 22                      | 95,7  | 25,05             | 22,67     |
| 180 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 18                      | 66,7 | 23,50             | 21,85     | 22                    | 88,0  | 18                      | 81,8  | 28,50             | 23,63     |
| 192 hours | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 29,96             | 20,81     | 22                    | 88,0  | 21                      | 95,5  | 26,29             | 22,15     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|                                     |             | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-------------------------------------|-------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|                                     |             | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name                                | Level       | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 204 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 10                      | 37,0 | 30,30             | 20,92     | 22                    | 88,0  | 13                      | 59,1 | 29,77             | 21,45     |
| 216 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 14                      | 51,9 | 33,43             | 21,02     | 22                    | 88,0  | 12                      | 54,5 | 19,17             | 21,17     |
| 240 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 31,04             | 21,90     | 22                    | 88,0  | 20                      | 90,9 | 25,70             | 24,39     |
| 264 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 32,08             | 22,37     | 22                    | 88,0  | 20                      | 90,9 | 30,90             | 24,08     |
| 288 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 24                      | 88,9 | 32,71             | 24,10     | 22                    | 88,0  | 20                      | 90,9 | 30,95             | 25,14     |
| 312 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 22                      | 81,5 | 35,55             | 23,53     | 22                    | 88,0  | 21                      | 95,5 | 34,10             | 22,55     |
| 336 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 23                      | 85,2 | 38,39             | 21,91     | 22                    | 88,0  | 21                      | 95,5 | 33,48             | 21,85     |
| 360 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 37,24             | 23,25     | 22                    | 88,0  | 20                      | 90,9 | 33,85             | 21,65     |
| 384 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 26                      | 96,3 | 35,96             | 23,46     | 22                    | 88,0  | 20                      | 90,9 | 36,25             | 22,69     |
| 408 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 38,00             | 23,12     | 22                    | 88,0  | 18                      | 81,8 | 38,06             | 21,48     |
| 432 hours                           | >= 75 years | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 38,24             | 23,66     | 22                    | 88,0  | 20                      | 90,9 | 39,70             | 20,52     |
| 456 hours                           | >= 75 years | 24                         | 85,7  | 21                      | 87,5 | 39,48             | 24,76     | 20                    | 80,0  | 16                      | 80,0 | 44,50             | 20,20     |
| 480 hours                           | >= 75 years | 22                         | 78,6  | 20                      | 90,9 | 35,30             | 21,91     | 17                    | 68,0  | 14                      | 82,4 | 40,36             | 23,44     |
| 504 hours                           | >= 75 years | 20                         | 71,4  | 17                      | 85,0 | 34,88             | 19,11     | 14                    | 56,0  | 12                      | 85,7 | 37,25             | 18,98     |
| 528 hours                           | >= 75 years | 9                          | 32,1  | 7                       | 77,8 | 28,29             | 20,23     | 7                     | 28,0  | 6                       | 85,7 | 41,67             | 22,46     |
| Composite symptom score at baseline |             |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                            | <= 14       | 188                        | 100,0 | 183                     | 97,3 | 0,00              | 0,00      | 201                   | 100,0 | 196                     | 97,5 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours  | <= 14 | 188                        | 100,0 | 139                     | 73,9 | 3,32              | 14,79     | 201                   | 100,0 | 161                     | 80,1 | 4,42              | 16,85     |
| 24 hours  | <= 14 | 188                        | 100,0 | 171                     | 91,0 | 10,63             | 15,97     | 201                   | 100,0 | 187                     | 93,0 | 11,58             | 17,76     |
| 36 hours  | <= 14 | 187                        | 99,5  | 147                     | 78,6 | 16,90             | 17,22     | 198                   | 98,5  | 149                     | 75,3 | 15,26             | 19,21     |
| 48 hours  | <= 14 | 188                        | 100,0 | 172                     | 91,5 | 22,01             | 19,48     | 197                   | 98,0  | 185                     | 93,9 | 22,14             | 21,04     |
| 60 hours  | <= 14 | 187                        | 99,5  | 140                     | 74,9 | 26,52             | 19,75     | 197                   | 98,0  | 158                     | 80,2 | 26,45             | 22,67     |
| 72 hours  | <= 14 | 187                        | 99,5  | 172                     | 92,0 | 29,48             | 20,55     | 197                   | 98,0  | 180                     | 91,4 | 28,96             | 22,45     |
| 84 hours  | <= 14 | 187                        | 99,5  | 156                     | 83,4 | 32,06             | 19,69     | 197                   | 98,0  | 156                     | 79,2 | 32,04             | 23,02     |
| 96 hours  | <= 14 | 187                        | 99,5  | 169                     | 90,4 | 34,26             | 22,35     | 197                   | 98,0  | 182                     | 92,4 | 32,36             | 23,33     |
| 108 hours | <= 14 | 186                        | 98,9  | 157                     | 84,4 | 36,24             | 20,27     | 195                   | 97,0  | 149                     | 76,4 | 35,93             | 23,89     |
| 120 hours | <= 14 | 186                        | 98,9  | 172                     | 92,5 | 36,65             | 21,39     | 194                   | 96,5  | 170                     | 87,6 | 35,69             | 23,79     |
| 132 hours | <= 14 | 186                        | 98,9  | 154                     | 82,8 | 38,68             | 20,96     | 194                   | 96,5  | 155                     | 79,9 | 37,97             | 22,92     |
| 144 hours | <= 14 | 186                        | 98,9  | 163                     | 87,6 | 39,42             | 21,71     | 194                   | 96,5  | 168                     | 86,6 | 39,18             | 23,30     |
| 156 hours | <= 14 | 185                        | 98,4  | 149                     | 80,5 | 41,10             | 21,28     | 194                   | 96,5  | 157                     | 80,9 | 40,59             | 23,88     |
| 168 hours | <= 14 | 185                        | 98,4  | 161                     | 87,0 | 41,09             | 21,61     | 194                   | 96,5  | 175                     | 90,2 | 40,55             | 23,31     |
| 180 hours | <= 14 | 184                        | 97,9  | 156                     | 84,8 | 42,46             | 22,05     | 194                   | 96,5  | 159                     | 82,0 | 42,31             | 23,36     |
| 192 hours | <= 14 | 184                        | 97,9  | 162                     | 88,0 | 41,86             | 21,60     | 194                   | 96,5  | 167                     | 86,1 | 41,87             | 24,01     |
| 204 hours | <= 14 | 184                        | 97,9  | 78                      | 42,4 | 44,77             | 20,44     | 194                   | 96,5  | 94                      | 48,5 | 44,05             | 24,65     |
| 216 hours | <= 14 | 184                        | 97,9  | 94                      | 51,1 | 41,39             | 21,42     | 194                   | 96,5  | 94                      | 48,5 | 41,71             | 24,26     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours | <= 14 | 185                        | 98,4  | 167                     | 90,3 | 43,78             | 21,87     | 194                   | 96,5  | 175                     | 90,2 | 44,52             | 24,63     |
| 264 hours | <= 14 | 183                        | 97,3  | 172                     | 94,0 | 45,09             | 20,98     | 194                   | 96,5  | 177                     | 91,2 | 45,25             | 23,94     |
| 288 hours | <= 14 | 183                        | 97,3  | 169                     | 92,3 | 45,70             | 21,25     | 194                   | 96,5  | 179                     | 92,3 | 45,37             | 24,40     |
| 312 hours | <= 14 | 183                        | 97,3  | 171                     | 93,4 | 46,88             | 20,77     | 194                   | 96,5  | 181                     | 93,3 | 46,33             | 23,44     |
| 336 hours | <= 14 | 183                        | 97,3  | 166                     | 90,7 | 47,26             | 20,73     | 194                   | 96,5  | 176                     | 90,7 | 48,44             | 23,43     |
| 360 hours | <= 14 | 183                        | 97,3  | 172                     | 94,0 | 48,70             | 20,98     | 194                   | 96,5  | 169                     | 87,1 | 48,29             | 23,69     |
| 384 hours | <= 14 | 182                        | 96,8  | 163                     | 89,6 | 48,74             | 20,81     | 194                   | 96,5  | 174                     | 89,7 | 49,36             | 22,56     |
| 408 hours | <= 14 | 182                        | 96,8  | 168                     | 92,3 | 50,02             | 20,55     | 194                   | 96,5  | 172                     | 88,7 | 49,48             | 22,71     |
| 432 hours | <= 14 | 182                        | 96,8  | 164                     | 90,1 | 50,19             | 20,56     | 194                   | 96,5  | 169                     | 87,1 | 51,28             | 21,52     |
| 456 hours | <= 14 | 158                        | 84,0  | 142                     | 89,9 | 51,14             | 20,64     | 173                   | 86,1  | 153                     | 88,4 | 51,25             | 22,34     |
| 480 hours | <= 14 | 141                        | 75,0  | 122                     | 86,5 | 49,97             | 21,17     | 155                   | 77,1  | 132                     | 85,2 | 52,54             | 22,54     |
| 504 hours | <= 14 | 123                        | 65,4  | 113                     | 91,9 | 49,32             | 20,61     | 127                   | 63,2  | 108                     | 85,0 | 53,17             | 21,96     |
| 528 hours | <= 14 | 52                         | 27,7  | 46                      | 88,5 | 52,41             | 22,70     | 62                    | 30,8  | 54                      | 87,1 | 57,11             | 20,44     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | >= 15 | 200                        | 100,0 | 193                     | 96,5 | 0,00              | 0,00      | 188                   | 100,0 | 184                     | 97,9 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 15 | 200                        | 100,0 | 149                     | 74,5 | 4,95              | 18,13     | 188                   | 100,0 | 137                     | 72,9 | 8,68              | 19,82     |
| 24 hours  | >= 15 | 200                        | 100,0 | 179                     | 89,5 | 13,44             | 23,75     | 188                   | 100,0 | 176                     | 93,6 | 14,81             | 19,71     |
| 36 hours  | >= 15 | 198                        | 99,0  | 146                     | 73,7 | 18,53             | 25,49     | 186                   | 98,9  | 145                     | 78,0 | 22,06             | 24,34     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 48 hours  | >= 15 | 198                        | 99,0 | 180                     | 90,9 | 23,95             | 24,06     | 185                   | 98,4 | 173                     | 93,5 | 25,42             | 24,62     |
| 60 hours  | >= 15 | 197                        | 98,5 | 149                     | 75,6 | 28,93             | 24,82     | 184                   | 97,9 | 145                     | 78,8 | 29,37             | 26,10     |
| 72 hours  | >= 15 | 196                        | 98,0 | 176                     | 89,8 | 30,08             | 24,99     | 184                   | 97,9 | 165                     | 89,7 | 32,32             | 23,99     |
| 84 hours  | >= 15 | 196                        | 98,0 | 155                     | 79,1 | 35,26             | 25,01     | 184                   | 97,9 | 137                     | 74,5 | 34,76             | 24,69     |
| 96 hours  | >= 15 | 196                        | 98,0 | 171                     | 87,2 | 36,18             | 24,70     | 184                   | 97,9 | 163                     | 88,6 | 37,75             | 25,55     |
| 108 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 156                     | 79,6 | 39,19             | 26,17     | 182                   | 96,8 | 157                     | 86,3 | 40,52             | 25,69     |
| 120 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 176                     | 89,8 | 41,10             | 25,22     | 182                   | 96,8 | 159                     | 87,4 | 43,67             | 24,59     |
| 132 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 159                     | 81,1 | 43,16             | 24,69     | 182                   | 96,8 | 139                     | 76,4 | 46,76             | 24,79     |
| 144 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 175                     | 89,3 | 43,66             | 25,12     | 182                   | 96,8 | 158                     | 86,8 | 45,58             | 25,46     |
| 156 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 157                     | 80,1 | 44,16             | 25,62     | 182                   | 96,8 | 146                     | 80,2 | 47,42             | 25,56     |
| 168 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 173                     | 88,3 | 44,40             | 24,24     | 182                   | 96,8 | 156                     | 85,7 | 47,77             | 24,59     |
| 180 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 154                     | 78,6 | 45,92             | 26,54     | 180                   | 95,7 | 144                     | 80,0 | 50,65             | 23,80     |
| 192 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 169                     | 86,2 | 45,68             | 25,72     | 180                   | 95,7 | 156                     | 86,7 | 50,12             | 23,95     |
| 204 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 88                      | 44,9 | 46,53             | 28,21     | 180                   | 95,7 | 92                      | 51,1 | 51,37             | 25,07     |
| 216 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 93                      | 47,4 | 50,72             | 24,87     | 180                   | 95,7 | 77                      | 42,8 | 49,51             | 24,62     |
| 240 hours | >= 15 | 196                        | 98,0 | 176                     | 89,8 | 48,80             | 25,46     | 180                   | 95,7 | 163                     | 90,6 | 52,93             | 23,27     |
| 264 hours | >= 15 | 195                        | 97,5 | 174                     | 89,2 | 50,43             | 25,61     | 179                   | 95,2 | 155                     | 86,6 | 52,32             | 23,24     |
| 288 hours | >= 15 | 195                        | 97,5 | 172                     | 88,2 | 50,55             | 25,43     | 180                   | 95,7 | 156                     | 86,7 | 54,10             | 23,84     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|                   |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-------------------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|                   |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name              | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours         | >= 15 | 195                        | 97,5  | 171                     | 87,7 | 52,32             | 26,54     | 178                   | 94,7  | 153                     | 86,0 | 55,16             | 24,47     |
| 336 hours         | >= 15 | 194                        | 97,0  | 168                     | 86,6 | 53,15             | 25,15     | 178                   | 94,7  | 157                     | 88,2 | 56,35             | 23,51     |
| 360 hours         | >= 15 | 193                        | 96,5  | 166                     | 86,0 | 53,14             | 25,90     | 178                   | 94,7  | 158                     | 88,8 | 56,99             | 23,45     |
| 384 hours         | >= 15 | 192                        | 96,0  | 163                     | 84,9 | 53,67             | 25,66     | 178                   | 94,7  | 157                     | 88,2 | 58,56             | 23,18     |
| 408 hours         | >= 15 | 192                        | 96,0  | 162                     | 84,4 | 55,48             | 24,54     | 178                   | 94,7  | 150                     | 84,3 | 59,12             | 23,31     |
| 432 hours         | >= 15 | 190                        | 95,0  | 170                     | 89,5 | 54,84             | 25,64     | 175                   | 93,1  | 154                     | 88,0 | 57,79             | 23,84     |
| 456 hours         | >= 15 | 176                        | 88,0  | 154                     | 87,5 | 56,19             | 25,55     | 160                   | 85,1  | 137                     | 85,6 | 59,34             | 23,19     |
| 480 hours         | >= 15 | 162                        | 81,0  | 146                     | 90,1 | 56,05             | 26,21     | 151                   | 80,3  | 131                     | 86,8 | 59,94             | 22,90     |
| 504 hours         | >= 15 | 144                        | 72,0  | 122                     | 84,7 | 58,52             | 24,23     | 133                   | 70,7  | 114                     | 85,7 | 59,33             | 23,25     |
| 528 hours         | >= 15 | 68                         | 34,0  | 46                      | 67,6 | 58,91             | 25,96     | 75                    | 39,9  | 61                      | 81,3 | 59,07             | 20,92     |
| Geographic region |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline          | Asia  | 159                        | 100,0 | 154                     | 96,9 | 0,00              | 0,00      | 152                   | 100,0 | 147                     | 96,7 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours          | Asia  | 159                        | 100,0 | 114                     | 71,7 | 6,16              | 16,25     | 152                   | 100,0 | 121                     | 79,6 | 6,61              | 17,64     |
| 24 hours          | Asia  | 159                        | 100,0 | 146                     | 91,8 | 14,23             | 19,54     | 152                   | 100,0 | 143                     | 94,1 | 15,64             | 18,54     |
| 36 hours          | Asia  | 159                        | 100,0 | 122                     | 76,7 | 20,97             | 20,48     | 150                   | 98,7  | 118                     | 78,7 | 21,45             | 21,76     |
| 48 hours          | Asia  | 159                        | 100,0 | 145                     | 91,2 | 25,29             | 20,76     | 149                   | 98,0  | 141                     | 94,6 | 26,70             | 24,21     |
| 60 hours          | Asia  | 159                        | 100,0 | 116                     | 73,0 | 30,03             | 21,74     | 148                   | 97,4  | 121                     | 81,8 | 33,22             | 24,57     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 72 hours  | Asia  | 159                        | 100,0 | 144                     | 90,6 | 31,76             | 21,52     | 148                   | 97,4 | 139                     | 93,9 | 35,59             | 24,66     |
| 84 hours  | Asia  | 159                        | 100,0 | 131                     | 82,4 | 35,60             | 20,52     | 148                   | 97,4 | 123                     | 83,1 | 39,37             | 24,79     |
| 96 hours  | Asia  | 159                        | 100,0 | 146                     | 91,8 | 37,24             | 22,67     | 148                   | 97,4 | 135                     | 91,2 | 40,62             | 24,78     |
| 108 hours | Asia  | 158                        | 99,4  | 131                     | 82,9 | 40,42             | 21,16     | 146                   | 96,1 | 119                     | 81,5 | 44,50             | 24,68     |
| 120 hours | Asia  | 158                        | 99,4  | 142                     | 89,9 | 40,44             | 21,53     | 145                   | 95,4 | 128                     | 88,3 | 44,27             | 25,32     |
| 132 hours | Asia  | 158                        | 99,4  | 132                     | 83,5 | 41,74             | 21,02     | 145                   | 95,4 | 116                     | 80,0 | 47,71             | 23,95     |
| 144 hours | Asia  | 158                        | 99,4  | 140                     | 88,6 | 42,51             | 21,29     | 145                   | 95,4 | 133                     | 91,7 | 47,03             | 24,06     |
| 156 hours | Asia  | 157                        | 98,7  | 126                     | 80,3 | 43,67             | 21,46     | 145                   | 95,4 | 117                     | 80,7 | 49,07             | 24,07     |
| 168 hours | Asia  | 157                        | 98,7  | 142                     | 90,4 | 43,63             | 21,76     | 145                   | 95,4 | 127                     | 87,6 | 47,34             | 24,64     |
| 180 hours | Asia  | 156                        | 98,1  | 133                     | 85,3 | 45,50             | 22,30     | 145                   | 95,4 | 124                     | 85,5 | 49,84             | 24,02     |
| 192 hours | Asia  | 156                        | 98,1  | 135                     | 86,5 | 44,68             | 21,55     | 145                   | 95,4 | 126                     | 86,9 | 48,97             | 24,67     |
| 204 hours | Asia  | 156                        | 98,1  | 54                      | 34,6 | 46,00             | 21,79     | 145                   | 95,4 | 73                      | 50,3 | 50,97             | 24,49     |
| 216 hours | Asia  | 156                        | 98,1  | 90                      | 57,7 | 46,74             | 21,20     | 145                   | 95,4 | 73                      | 50,3 | 47,38             | 26,10     |
| 240 hours | Asia  | 157                        | 98,7  | 144                     | 91,7 | 46,70             | 22,54     | 145                   | 95,4 | 135                     | 93,1 | 51,81             | 24,69     |
| 264 hours | Asia  | 155                        | 97,5  | 145                     | 93,5 | 48,01             | 21,67     | 144                   | 94,7 | 132                     | 91,7 | 51,80             | 23,55     |
| 288 hours | Asia  | 155                        | 97,5  | 143                     | 92,3 | 48,27             | 21,88     | 144                   | 94,7 | 135                     | 93,8 | 52,53             | 23,76     |
| 312 hours | Asia  | 155                        | 97,5  | 144                     | 92,9 | 49,97             | 21,21     | 144                   | 94,7 | 134                     | 93,1 | 52,89             | 23,20     |
| 336 hours | Asia  | 155                        | 97,5  | 140                     | 90,3 | 50,13             | 21,14     | 144                   | 94,7 | 132                     | 91,7 | 55,33             | 22,51     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 360 hours | Asia              | 155                        | 97,5  | 145                     | 93,5 | 51,37             | 21,53     | 144                   | 94,7  | 133                     | 92,4 | 55,87             | 22,28     |
| 384 hours | Asia              | 154                        | 96,9  | 136                     | 88,3 | 51,60             | 21,12     | 144                   | 94,7  | 134                     | 93,1 | 55,70             | 22,07     |
| 408 hours | Asia              | 154                        | 96,9  | 145                     | 94,2 | 52,74             | 20,40     | 144                   | 94,7  | 134                     | 93,1 | 56,43             | 22,64     |
| 432 hours | Asia              | 154                        | 96,9  | 139                     | 90,3 | 53,42             | 20,38     | 144                   | 94,7  | 132                     | 91,7 | 57,54             | 22,35     |
| 456 hours | Asia              | 126                        | 79,2  | 115                     | 91,3 | 55,02             | 20,43     | 119                   | 78,3  | 110                     | 92,4 | 58,13             | 22,84     |
| 480 hours | Asia              | 110                        | 69,2  | 95                      | 86,4 | 55,45             | 20,93     | 100                   | 65,8  | 89                      | 89,0 | 61,20             | 22,70     |
| 504 hours | Asia              | 94                         | 59,1  | 87                      | 92,6 | 54,95             | 21,77     | 82                    | 53,9  | 74                      | 90,2 | 62,72             | 20,49     |
| 528 hours | Asia              | 43                         | 27,0  | 38                      | 88,4 | 53,82             | 23,20     | 43                    | 28,3  | 40                      | 93,0 | 65,15             | 19,18     |
|           |                   |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | Rest of the world | 229                        | 100,0 | 222                     | 96,9 | 0,00              | 0,00      | 237                   | 100,0 | 233                     | 98,3 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Rest of the world | 229                        | 100,0 | 174                     | 76,0 | 2,85              | 16,73     | 237                   | 100,0 | 177                     | 74,7 | 6,21              | 18,90     |
| 24 hours  | Rest of the world | 229                        | 100,0 | 204                     | 89,1 | 10,52             | 20,81     | 237                   | 100,0 | 220                     | 92,8 | 11,53             | 18,79     |
| 36 hours  | Rest of the world | 226                        | 98,7  | 171                     | 75,7 | 15,40             | 22,33     | 234                   | 98,7  | 176                     | 75,2 | 16,71             | 22,21     |
| 48 hours  | Rest of the world | 227                        | 99,1  | 207                     | 91,2 | 21,40             | 22,62     | 233                   | 98,3  | 217                     | 93,1 | 21,79             | 21,79     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 60 hours  | Rest of the world | 225                        | 98,3 | 173                     | 76,9 | 26,24             | 22,93     | 233                   | 98,3 | 182                     | 78,1 | 24,27             | 23,64     |
| 72 hours  | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 204                     | 91,1 | 28,39             | 23,73     | 233                   | 98,3 | 206                     | 88,4 | 27,17             | 21,62     |
| 84 hours  | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 180                     | 80,4 | 32,23             | 23,82     | 233                   | 98,3 | 170                     | 73,0 | 28,94             | 22,14     |
| 96 hours  | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 194                     | 86,6 | 33,71             | 24,13     | 233                   | 98,3 | 210                     | 90,1 | 31,23             | 23,68     |
| 108 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 182                     | 81,3 | 35,76             | 24,77     | 231                   | 97,5 | 187                     | 81,0 | 34,33             | 24,28     |
| 120 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 206                     | 92,0 | 37,84             | 24,73     | 231                   | 97,5 | 201                     | 87,0 | 36,54             | 23,49     |
| 132 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 181                     | 80,8 | 40,38             | 24,39     | 231                   | 97,5 | 178                     | 77,1 | 38,48             | 23,70     |
| 144 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 198                     | 88,4 | 40,98             | 25,13     | 231                   | 97,5 | 193                     | 83,5 | 39,01             | 24,39     |
| 156 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 180                     | 80,4 | 41,97             | 25,05     | 231                   | 97,5 | 186                     | 80,5 | 40,62             | 24,92     |
| 168 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 192                     | 85,7 | 42,19             | 23,97     | 231                   | 97,5 | 204                     | 88,3 | 41,84             | 23,67     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 180 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 177                     | 79,0 | 43,19             | 25,89     | 229                   | 96,6 | 179                     | 78,2 | 43,80             | 23,57     |
| 192 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 196                     | 87,5 | 43,21             | 25,33     | 229                   | 96,6 | 197                     | 86,0 | 43,86             | 23,91     |
| 204 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 112                     | 50,0 | 45,56             | 26,23     | 229                   | 96,6 | 113                     | 49,3 | 45,54             | 25,30     |
| 216 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 97                      | 43,3 | 45,37             | 25,73     | 229                   | 96,6 | 98                      | 42,8 | 43,61             | 23,53     |
| 240 hours | Rest of the world | 224                        | 97,8 | 199                     | 88,8 | 46,11             | 24,86     | 229                   | 96,6 | 203                     | 88,6 | 46,42             | 23,88     |
| 264 hours | Rest of the world | 223                        | 97,4 | 201                     | 90,1 | 47,60             | 24,86     | 229                   | 96,6 | 200                     | 87,3 | 46,42             | 23,86     |
| 288 hours | Rest of the world | 223                        | 97,4 | 198                     | 88,8 | 48,06             | 24,73     | 230                   | 97,0 | 200                     | 87,0 | 47,35             | 24,82     |
| 312 hours | Rest of the world | 223                        | 97,4 | 198                     | 88,8 | 49,33             | 25,81     | 228                   | 96,2 | 200                     | 87,7 | 48,69             | 24,91     |
| 336 hours | Rest of the world | 222                        | 96,9 | 194                     | 87,4 | 50,29             | 24,65     | 228                   | 96,2 | 201                     | 88,2 | 50,09             | 24,38     |
| 360 hours | Rest of the world | 221                        | 96,5 | 193                     | 87,3 | 50,51             | 25,09     | 228                   | 96,2 | 194                     | 85,1 | 50,18             | 24,80     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|             |                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-------------|-------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|             |                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name        | Level             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 384 hours   | Rest of the world | 220                        | 96,1  | 190                     | 86,4 | 50,93             | 25,05     | 228                   | 96,2  | 197                     | 86,4 | 52,38             | 24,03     |
| 408 hours   | Rest of the world | 220                        | 96,1  | 185                     | 84,1 | 52,68             | 24,45     | 228                   | 96,2  | 188                     | 82,5 | 52,22             | 23,92     |
| 432 hours   | Rest of the world | 218                        | 95,2  | 195                     | 89,4 | 51,93             | 25,32     | 225                   | 94,9  | 191                     | 84,9 | 52,20             | 23,00     |
| 456 hours   | Rest of the world | 208                        | 90,8  | 181                     | 87,0 | 52,98             | 25,17     | 214                   | 90,3  | 180                     | 84,1 | 53,21             | 23,07     |
| 480 hours   | Rest of the world | 193                        | 84,3  | 173                     | 89,6 | 52,09             | 25,79     | 206                   | 86,9  | 174                     | 84,5 | 53,68             | 22,77     |
| 504 hours   | Rest of the world | 173                        | 75,5  | 148                     | 85,5 | 53,59             | 23,72     | 178                   | 75,1  | 148                     | 83,1 | 53,14             | 23,27     |
| 528 hours   | Rest of the world | 77                         | 33,6  | 54                      | 70,1 | 56,96             | 25,46     | 94                    | 39,7  | 75                      | 79,8 | 54,41             | 20,52     |
| Body weight |                   |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline    | < 80 kg           | 239                        | 100,0 | 234                     | 97,9 | 0,00              | 0,00      | 233                   | 100,0 | 227                     | 97,4 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours    | < 80 kg           | 239                        | 100,0 | 172                     | 72,0 | 5,35              | 17,21     | 233                   | 100,0 | 179                     | 76,8 | 7,40              | 18,22     |
| 24 hours    | < 80 kg           | 239                        | 100,0 | 218                     | 91,2 | 11,87             | 19,56     | 233                   | 100,0 | 217                     | 93,1 | 13,92             | 18,78     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |         | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |         | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level   | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours  | < 80 kg | 238                        | 99,6  | 182                     | 76,5 | 18,07             | 20,84     | 231                   | 99,1 | 180                     | 77,9 | 18,54             | 22,25     |
| 48 hours  | < 80 kg | 239                        | 100,0 | 218                     | 91,2 | 22,44             | 21,00     | 230                   | 98,7 | 214                     | 93,0 | 23,37             | 23,45     |
| 60 hours  | < 80 kg | 237                        | 99,2  | 178                     | 75,1 | 27,57             | 20,48     | 229                   | 98,3 | 186                     | 81,2 | 28,89             | 24,68     |
| 72 hours  | < 80 kg | 236                        | 98,7  | 218                     | 92,4 | 29,64             | 21,46     | 229                   | 98,3 | 207                     | 90,4 | 31,29             | 24,28     |
| 84 hours  | < 80 kg | 236                        | 98,7  | 190                     | 80,5 | 32,90             | 20,46     | 229                   | 98,3 | 182                     | 79,5 | 34,80             | 24,54     |
| 96 hours  | < 80 kg | 236                        | 98,7  | 209                     | 88,6 | 35,65             | 21,59     | 229                   | 98,3 | 211                     | 92,1 | 35,93             | 25,11     |
| 108 hours | < 80 kg | 235                        | 98,3  | 188                     | 80,0 | 37,73             | 21,94     | 226                   | 97,0 | 179                     | 79,2 | 39,95             | 25,84     |
| 120 hours | < 80 kg | 235                        | 98,3  | 216                     | 91,9 | 38,71             | 21,59     | 225                   | 96,6 | 198                     | 88,0 | 40,12             | 25,34     |
| 132 hours | < 80 kg | 235                        | 98,3  | 191                     | 81,3 | 41,42             | 21,21     | 225                   | 96,6 | 177                     | 78,7 | 43,44             | 25,27     |
| 144 hours | < 80 kg | 235                        | 98,3  | 208                     | 88,5 | 41,92             | 21,35     | 225                   | 96,6 | 194                     | 86,2 | 43,81             | 25,15     |
| 156 hours | < 80 kg | 234                        | 97,9  | 186                     | 79,5 | 43,04             | 21,61     | 225                   | 96,6 | 178                     | 79,1 | 44,73             | 25,72     |
| 168 hours | < 80 kg | 234                        | 97,9  | 207                     | 88,5 | 43,50             | 21,29     | 225                   | 96,6 | 195                     | 86,7 | 44,29             | 24,38     |
| 180 hours | < 80 kg | 233                        | 97,5  | 187                     | 80,3 | 45,01             | 21,99     | 223                   | 95,7 | 181                     | 81,2 | 47,48             | 24,88     |
| 192 hours | < 80 kg | 233                        | 97,5  | 205                     | 88,0 | 44,94             | 21,73     | 223                   | 95,7 | 194                     | 87,0 | 46,79             | 24,91     |
| 204 hours | < 80 kg | 233                        | 97,5  | 89                      | 38,2 | 47,70             | 22,97     | 223                   | 95,7 | 112                     | 50,2 | 47,82             | 25,24     |
| 216 hours | < 80 kg | 233                        | 97,5  | 121                     | 51,9 | 46,55             | 21,89     | 223                   | 95,7 | 106                     | 47,5 | 45,37             | 26,16     |
| 240 hours | < 80 kg | 234                        | 97,9  | 214                     | 91,5 | 47,47             | 22,26     | 223                   | 95,7 | 205                     | 91,9 | 48,67             | 25,03     |
| 264 hours | < 80 kg | 232                        | 97,1  | 214                     | 92,2 | 48,19             | 22,13     | 222                   | 95,3 | 198                     | 89,2 | 49,44             | 24,18     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |          | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|----------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |          | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours | < 80 kg  | 232                        | 97,1  | 211                     | 90,9 | 48,76             | 22,30     | 222                   | 95,3  | 199                     | 89,6 | 49,73             | 25,22     |
| 312 hours | < 80 kg  | 232                        | 97,1  | 209                     | 90,1 | 50,53             | 22,63     | 221                   | 94,8  | 198                     | 89,6 | 51,41             | 24,07     |
| 336 hours | < 80 kg  | 231                        | 96,7  | 205                     | 88,7 | 50,99             | 21,43     | 221                   | 94,8  | 199                     | 90,0 | 53,39             | 23,47     |
| 360 hours | < 80 kg  | 230                        | 96,2  | 207                     | 90,0 | 52,09             | 22,02     | 221                   | 94,8  | 196                     | 88,7 | 53,26             | 24,44     |
| 384 hours | < 80 kg  | 229                        | 95,8  | 195                     | 85,2 | 52,44             | 21,98     | 221                   | 94,8  | 197                     | 89,1 | 54,66             | 23,64     |
| 408 hours | < 80 kg  | 229                        | 95,8  | 208                     | 90,8 | 53,38             | 21,55     | 221                   | 94,8  | 195                     | 88,2 | 54,98             | 23,97     |
| 432 hours | < 80 kg  | 227                        | 95,0  | 205                     | 90,3 | 53,09             | 22,15     | 219                   | 94,0  | 191                     | 87,2 | 55,27             | 22,60     |
| 456 hours | < 80 kg  | 199                        | 83,3  | 178                     | 89,4 | 54,10             | 22,23     | 192                   | 82,4  | 167                     | 87,0 | 55,67             | 23,26     |
| 480 hours | < 80 kg  | 180                        | 75,3  | 163                     | 90,6 | 54,01             | 23,51     | 176                   | 75,5  | 150                     | 85,2 | 57,02             | 23,63     |
| 504 hours | < 80 kg  | 155                        | 64,9  | 142                     | 91,6 | 53,87             | 23,04     | 148                   | 63,5  | 128                     | 86,5 | 57,50             | 21,93     |
| 528 hours | < 80 kg  | 74                         | 31,0  | 58                      | 78,4 | 53,97             | 23,23     | 74                    | 31,8  | 63                      | 85,1 | 56,40             | 22,01     |
|           |          |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | >= 80 kg | 149                        | 100,0 | 142                     | 95,3 | 0,00              | 0,00      | 156                   | 100,0 | 153                     | 98,1 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | >= 80 kg | 149                        | 100,0 | 116                     | 77,9 | 2,39              | 15,54     | 156                   | 100,0 | 119                     | 76,3 | 4,83              | 18,57     |
| 24 hours  | >= 80 kg | 149                        | 100,0 | 132                     | 88,6 | 12,39             | 21,66     | 156                   | 100,0 | 146                     | 93,6 | 12,01             | 18,78     |
| 36 hours  | >= 80 kg | 147                        | 98,7  | 111                     | 75,5 | 17,14             | 23,16     | 153                   | 98,1  | 114                     | 74,5 | 18,73             | 21,99     |
| 48 hours  | >= 80 kg | 147                        | 98,7  | 134                     | 91,2 | 23,91             | 23,42     | 152                   | 97,4  | 144                     | 94,7 | 24,25             | 22,04     |
| 60 hours  | >= 80 kg | 147                        | 98,7  | 111                     | 75,5 | 28,07             | 25,50     | 152                   | 97,4  | 117                     | 77,0 | 26,18             | 23,89     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F0719166\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F0719166\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |          | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|----------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |          | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 72 hours  | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 130                     | 88,4 | 30,02             | 25,14     | 152                   | 97,4 | 138                     | 90,8 | 29,49             | 21,59     |
| 84 hours  | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 121                     | 82,3 | 34,83             | 25,46     | 152                   | 97,4 | 111                     | 73,0 | 30,87             | 22,47     |
| 96 hours  | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 131                     | 89,1 | 34,55             | 26,44     | 152                   | 97,4 | 134                     | 88,2 | 33,30             | 23,55     |
| 108 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 125                     | 85,0 | 37,68             | 25,55     | 151                   | 96,8 | 127                     | 84,1 | 35,94             | 23,40     |
| 120 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 132                     | 89,8 | 39,22             | 26,36     | 151                   | 96,8 | 131                     | 86,8 | 38,68             | 23,18     |
| 132 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 122                     | 83,0 | 40,23             | 25,63     | 151                   | 96,8 | 117                     | 77,5 | 40,14             | 22,40     |
| 144 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 130                     | 88,4 | 41,12             | 26,89     | 151                   | 96,8 | 132                     | 87,4 | 40,04             | 23,54     |
| 156 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 120                     | 81,6 | 42,10             | 26,51     | 151                   | 96,8 | 125                     | 82,8 | 42,67             | 23,73     |
| 168 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 127                     | 86,4 | 41,66             | 25,66     | 151                   | 96,8 | 136                     | 90,1 | 43,47             | 23,92     |
| 180 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 123                     | 83,7 | 42,91             | 27,73     | 151                   | 96,8 | 122                     | 80,8 | 44,49             | 22,34     |
| 192 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 126                     | 85,7 | 41,98             | 26,91     | 151                   | 96,8 | 129                     | 85,4 | 44,45             | 23,37     |
| 204 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 77                      | 52,4 | 43,40             | 26,74     | 151                   | 96,8 | 74                      | 49,0 | 47,45             | 24,96     |
| 216 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 66                      | 44,9 | 45,08             | 26,61     | 151                   | 96,8 | 65                      | 43,0 | 44,98             | 22,19     |
| 240 hours | >= 80 kg | 147                        | 98,7 | 129                     | 87,8 | 44,50             | 26,33     | 151                   | 96,8 | 133                     | 88,1 | 48,42             | 23,26     |
| 264 hours | >= 80 kg | 146                        | 98,0 | 132                     | 90,4 | 47,10             | 25,74     | 151                   | 96,8 | 134                     | 88,7 | 47,24             | 23,38     |
| 288 hours | >= 80 kg | 146                        | 98,0 | 130                     | 89,0 | 47,16             | 25,49     | 152                   | 97,4 | 136                     | 89,5 | 49,00             | 23,48     |
| 312 hours | >= 80 kg | 146                        | 98,0 | 133                     | 91,1 | 48,14             | 25,90     | 151                   | 96,8 | 136                     | 90,1 | 48,86             | 24,61     |
| 336 hours | >= 80 kg | 146                        | 98,0 | 129                     | 88,4 | 49,01             | 25,83     | 151                   | 96,8 | 134                     | 88,7 | 50,36             | 24,16     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|  |          | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|--|----------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|  |          | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name                                     | Level    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 360 hours                                | >= 80 kg | 146                        | 98,0  | 131                     | 89,7 | 48,98             | 25,87     | 151                   | 96,8  | 131                     | 86,8 | 51,35             | 23,21     |
| 384 hours                                | >= 80 kg | 145                        | 97,3  | 131                     | 90,3 | 49,37             | 25,48     | 151                   | 96,8  | 134                     | 88,7 | 52,34             | 22,76     |
| 408 hours                                | >= 80 kg | 145                        | 97,3  | 122                     | 84,1 | 51,55             | 24,66     | 151                   | 96,8  | 127                     | 84,1 | 52,43             | 22,65     |
| 432 hours                                | >= 80 kg | 145                        | 97,3  | 129                     | 89,0 | 51,70             | 25,24     | 150                   | 96,2  | 132                     | 88,0 | 53,10             | 23,24     |
| 456 hours                                | >= 80 kg | 135                        | 90,6  | 118                     | 87,4 | 53,27             | 25,21     | 141                   | 90,4  | 123                     | 87,2 | 54,26             | 22,86     |
| 480 hours                                | >= 80 kg | 123                        | 82,6  | 105                     | 85,4 | 52,15             | 25,30     | 130                   | 83,3  | 113                     | 86,9 | 55,17             | 22,14     |
| 504 hours                                | >= 80 kg | 112                        | 75,2  | 93                      | 83,0 | 54,44             | 23,02     | 112                   | 71,8  | 94                      | 83,9 | 54,74             | 23,94     |
| 528 hours                                | >= 80 kg | 46                         | 30,9  | 34                      | 73,9 | 58,56             | 26,56     | 63                    | 40,4  | 52                      | 82,5 | 60,27             | 18,81     |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 0,00              | 0,00      | 35                    | 100,0 | 34                      | 97,1 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 22                      | 78,6 | 5,05              | 16,91     | 35                    | 100,0 | 26                      | 74,3 | 8,23              | 19,58     |
| 24 hours                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 13,74             | 20,07     | 35                    | 100,0 | 34                      | 97,1 | 11,50             | 17,90     |
| 36 hours                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 20                      | 71,4 | 17,55             | 26,78     | 35                    | 100,0 | 27                      | 77,1 | 14,37             | 19,99     |
| 48 hours                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 25                      | 89,3 | 29,88             | 26,95     | 35                    | 100,0 | 32                      | 91,4 | 25,38             | 24,61     |
| 60 hours                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 21                      | 75,0 | 36,33             | 27,44     | 35                    | 100,0 | 25                      | 71,4 | 22,80             | 28,74     |
| 72 hours                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 26                      | 92,9 | 34,81             | 21,96     | 35                    | 100,0 | 30                      | 85,7 | 32,00             | 26,64     |
| 84 hours                                 | A/H1pdm  | 28                         | 100,0 | 25                      | 89,3 | 40,28             | 24,88     | 35                    | 100,0 | 24                      | 68,6 | 30,58             | 21,79     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |         | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|---------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |         | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level   | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 25                      | 89,3 | 41,16             | 21,57     | 35                    | 100,0 | 31                      | 88,6 | 35,52             | 25,34     |
| 108 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 24                      | 85,7 | 45,25             | 26,23     | 35                    | 100,0 | 25                      | 71,4 | 35,28             | 24,77     |
| 120 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 47,44             | 23,22     | 35                    | 100,0 | 29                      | 82,9 | 40,14             | 25,66     |
| 132 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 21                      | 75,0 | 46,48             | 23,22     | 35                    | 100,0 | 25                      | 71,4 | 38,84             | 21,62     |
| 144 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 50,93             | 22,17     | 35                    | 100,0 | 29                      | 82,9 | 43,76             | 25,20     |
| 156 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 24                      | 85,7 | 51,00             | 23,95     | 35                    | 100,0 | 25                      | 71,4 | 39,76             | 24,90     |
| 168 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 25                      | 89,3 | 48,72             | 21,57     | 35                    | 100,0 | 27                      | 77,1 | 44,11             | 24,54     |
| 180 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 22                      | 78,6 | 50,27             | 24,30     | 35                    | 100,0 | 25                      | 71,4 | 44,84             | 23,96     |
| 192 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 26                      | 92,9 | 51,85             | 23,91     | 35                    | 100,0 | 30                      | 85,7 | 45,77             | 24,12     |
| 204 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 12                      | 42,9 | 48,33             | 22,42     | 35                    | 100,0 | 16                      | 45,7 | 52,63             | 22,43     |
| 216 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 14                      | 50,0 | 57,57             | 22,87     | 35                    | 100,0 | 11                      | 31,4 | 45,64             | 23,37     |
| 240 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 26                      | 92,9 | 53,04             | 22,78     | 35                    | 100,0 | 31                      | 88,6 | 49,03             | 24,39     |
| 264 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 26                      | 92,9 | 54,38             | 23,05     | 35                    | 100,0 | 27                      | 77,1 | 50,59             | 22,87     |
| 288 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 24                      | 85,7 | 57,75             | 21,36     | 35                    | 100,0 | 27                      | 77,1 | 52,44             | 24,04     |
| 312 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 52,85             | 27,65     | 35                    | 100,0 | 28                      | 80,0 | 49,14             | 24,49     |
| 336 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 27                      | 96,4 | 55,56             | 21,89     | 35                    | 100,0 | 30                      | 85,7 | 50,67             | 23,74     |
| 360 hours | A/H1pdm | 28                         | 100,0 | 25                      | 89,3 | 58,80             | 22,49     | 35                    | 100,0 | 30                      | 85,7 | 53,77             | 24,32     |
| 384 hours | A/H1pdm | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 57,52             | 22,87     | 35                    | 100,0 | 31                      | 88,6 | 54,06             | 23,21     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |         | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|---------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |         | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level   | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 408 hours | A/H1pdm | 27                         | 96,4  | 23                      | 85,2 | 56,65             | 22,06     | 35                    | 100,0 | 31                      | 88,6 | 55,03             | 24,57     |
| 432 hours | A/H1pdm | 27                         | 96,4  | 25                      | 92,6 | 57,88             | 22,30     | 35                    | 100,0 | 30                      | 85,7 | 53,27             | 23,25     |
| 456 hours | A/H1pdm | 21                         | 75,0  | 20                      | 95,2 | 57,15             | 22,73     | 32                    | 91,4  | 29                      | 90,6 | 55,07             | 26,10     |
| 480 hours | A/H1pdm | 21                         | 75,0  | 20                      | 95,2 | 53,45             | 26,94     | 31                    | 88,6  | 27                      | 87,1 | 54,37             | 25,05     |
| 504 hours | A/H1pdm | 19                         | 67,9  | 18                      | 94,7 | 59,33             | 21,64     | 27                    | 77,1  | 22                      | 81,5 | 54,41             | 22,08     |
| 528 hours | A/H1pdm | 8                          | 28,6  | 7                       | 87,5 | 63,86             | 26,97     | 15                    | 42,9  | 14                      | 93,3 | 50,00             | 16,40     |
|           |         |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | A/H3    | 182                        | 100,0 | 177                     | 97,3 | 0,00              | 0,00      | 190                   | 100,0 | 187                     | 98,4 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | A/H3    | 182                        | 100,0 | 136                     | 74,7 | 5,10              | 17,42     | 190                   | 100,0 | 145                     | 76,3 | 6,65              | 19,94     |
| 24 hours  | A/H3    | 182                        | 100,0 | 166                     | 91,2 | 13,73             | 20,70     | 190                   | 100,0 | 177                     | 93,2 | 14,84             | 20,76     |
| 36 hours  | A/H3    | 181                        | 99,5  | 144                     | 79,6 | 19,29             | 22,21     | 188                   | 98,9  | 139                     | 73,9 | 22,10             | 24,75     |
| 48 hours  | A/H3    | 181                        | 99,5  | 167                     | 92,3 | 24,11             | 21,30     | 187                   | 98,4  | 176                     | 94,1 | 25,42             | 24,78     |
| 60 hours  | A/H3    | 181                        | 99,5  | 134                     | 74,0 | 28,62             | 22,76     | 187                   | 98,4  | 151                     | 80,7 | 30,65             | 26,20     |
| 72 hours  | A/H3    | 180                        | 98,9  | 166                     | 92,2 | 29,58             | 22,85     | 187                   | 98,4  | 169                     | 90,4 | 31,66             | 24,23     |
| 84 hours  | A/H3    | 180                        | 98,9  | 144                     | 80,0 | 34,18             | 22,56     | 187                   | 98,4  | 145                     | 77,5 | 36,78             | 25,05     |
| 96 hours  | A/H3    | 180                        | 98,9  | 160                     | 88,9 | 34,93             | 23,84     | 187                   | 98,4  | 168                     | 89,8 | 36,17             | 25,06     |
| 108 hours | A/H3    | 179                        | 98,4  | 147                     | 82,1 | 37,69             | 23,02     | 183                   | 96,3  | 148                     | 80,9 | 40,56             | 25,30     |
| 120 hours | A/H3    | 179                        | 98,4  | 162                     | 90,5 | 37,78             | 23,89     | 183                   | 96,3  | 158                     | 86,3 | 40,37             | 24,84     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 132 hours | A/H3  | 179                        | 98,4 | 149                     | 83,2 | 40,81             | 23,64     | 183                   | 96,3 | 147                     | 80,3 | 43,78             | 25,68     |
| 144 hours | A/H3  | 179                        | 98,4 | 158                     | 88,3 | 40,61             | 24,35     | 183                   | 96,3 | 160                     | 87,4 | 42,36             | 25,70     |
| 156 hours | A/H3  | 178                        | 97,8 | 146                     | 82,0 | 41,55             | 23,73     | 183                   | 96,3 | 149                     | 81,4 | 44,95             | 25,48     |
| 168 hours | A/H3  | 178                        | 97,8 | 158                     | 88,8 | 42,72             | 23,58     | 183                   | 96,3 | 159                     | 86,9 | 43,79             | 24,81     |
| 180 hours | A/H3  | 177                        | 97,3 | 140                     | 79,1 | 43,29             | 24,57     | 182                   | 95,8 | 154                     | 84,6 | 46,98             | 24,30     |
| 192 hours | A/H3  | 177                        | 97,3 | 157                     | 88,7 | 42,73             | 23,97     | 182                   | 95,8 | 159                     | 87,4 | 45,40             | 24,92     |
| 204 hours | A/H3  | 177                        | 97,3 | 68                      | 38,4 | 45,54             | 26,48     | 182                   | 95,8 | 90                      | 49,5 | 44,64             | 27,15     |
| 216 hours | A/H3  | 177                        | 97,3 | 97                      | 54,8 | 45,19             | 23,82     | 182                   | 95,8 | 84                      | 46,2 | 45,68             | 25,12     |
| 240 hours | A/H3  | 178                        | 97,8 | 163                     | 91,6 | 45,25             | 24,64     | 182                   | 95,8 | 158                     | 86,8 | 48,64             | 24,40     |
| 264 hours | A/H3  | 176                        | 96,7 | 163                     | 92,6 | 47,10             | 24,06     | 182                   | 95,8 | 164                     | 90,1 | 48,26             | 23,75     |
| 288 hours | A/H3  | 176                        | 96,7 | 164                     | 93,2 | 46,73             | 23,91     | 182                   | 95,8 | 165                     | 90,7 | 49,08             | 24,51     |
| 312 hours | A/H3  | 176                        | 96,7 | 161                     | 91,5 | 49,45             | 23,84     | 181                   | 95,3 | 166                     | 91,7 | 50,36             | 24,83     |
| 336 hours | A/H3  | 176                        | 96,7 | 160                     | 90,9 | 49,56             | 23,07     | 181                   | 95,3 | 162                     | 89,5 | 52,07             | 24,43     |
| 360 hours | A/H3  | 175                        | 96,2 | 160                     | 91,4 | 49,83             | 23,80     | 181                   | 95,3 | 161                     | 89,0 | 51,86             | 24,25     |
| 384 hours | A/H3  | 174                        | 95,6 | 149                     | 85,6 | 50,95             | 24,06     | 181                   | 95,3 | 162                     | 89,5 | 53,40             | 24,11     |
| 408 hours | A/H3  | 174                        | 95,6 | 155                     | 89,1 | 51,90             | 23,12     | 181                   | 95,3 | 158                     | 87,3 | 53,49             | 24,41     |
| 432 hours | A/H3  | 173                        | 95,1 | 155                     | 89,6 | 51,48             | 23,68     | 181                   | 95,3 | 161                     | 89,0 | 54,32             | 24,24     |
| 456 hours | A/H3  | 160                        | 87,9 | 141                     | 88,1 | 51,60             | 24,30     | 164                   | 86,3 | 139                     | 84,8 | 53,88             | 24,20     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otn\otl\studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otn\otl\studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 480 hours | A/H3  | 146                        | 80,2  | 128                     | 87,7 | 51,88             | 25,06     | 151                   | 79,5  | 129                     | 85,4 | 56,13             | 23,71     |
| 504 hours | A/H3  | 130                        | 71,4  | 115                     | 88,5 | 52,84             | 23,78     | 127                   | 66,8  | 108                     | 85,0 | 54,49             | 25,03     |
| 528 hours | A/H3  | 63                         | 34,6  | 49                      | 77,8 | 55,67             | 23,46     | 69                    | 36,3  | 57                      | 82,6 | 58,58             | 20,90     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | B     | 167                        | 100,0 | 161                     | 96,4 | 0,00              | 0,00      | 149                   | 100,0 | 144                     | 96,6 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | B     | 167                        | 100,0 | 119                     | 71,3 | 2,83              | 15,78     | 149                   | 100,0 | 115                     | 77,2 | 6,26              | 15,77     |
| 24 hours  | B     | 167                        | 100,0 | 147                     | 88,0 | 9,72              | 20,08     | 149                   | 100,0 | 137                     | 91,9 | 12,04             | 16,09     |
| 36 hours  | B     | 165                        | 98,8  | 120                     | 72,7 | 15,20             | 20,30     | 146                   | 98,0  | 117                     | 80,1 | 16,09             | 19,06     |
| 48 hours  | B     | 166                        | 99,4  | 150                     | 90,4 | 20,45             | 21,92     | 145                   | 97,3  | 136                     | 93,8 | 21,88             | 20,03     |
| 60 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 125                     | 76,2 | 25,07             | 21,53     | 145                   | 97,3  | 117                     | 80,7 | 25,26             | 20,79     |
| 72 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 146                     | 89,0 | 28,71             | 23,54     | 145                   | 97,3  | 133                     | 91,7 | 28,90             | 21,73     |
| 84 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 132                     | 80,5 | 31,33             | 22,21     | 145                   | 97,3  | 114                     | 78,6 | 29,80             | 22,43     |
| 96 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 145                     | 88,4 | 34,42             | 24,11     | 145                   | 97,3  | 133                     | 91,7 | 33,80             | 23,75     |
| 108 hours | B     | 164                        | 98,2  | 132                     | 80,5 | 35,94             | 23,60     | 145                   | 97,3  | 122                     | 84,1 | 36,35             | 24,80     |
| 120 hours | B     | 164                        | 98,2  | 148                     | 90,2 | 38,12             | 23,19     | 144                   | 96,6  | 128                     | 88,9 | 39,36             | 24,24     |
| 132 hours | B     | 164                        | 98,2  | 133                     | 81,1 | 39,61             | 22,71     | 144                   | 96,6  | 111                     | 77,1 | 41,39             | 22,81     |
| 144 hours | B     | 164                        | 98,2  | 142                     | 86,6 | 40,77             | 23,02     | 144                   | 96,6  | 124                     | 86,1 | 42,35             | 23,33     |
| 156 hours | B     | 164                        | 98,2  | 127                     | 77,4 | 41,71             | 23,62     | 144                   | 96,6  | 119                     | 82,6 | 43,35             | 24,58     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 168 hours | B     | 164                        | 98,2 | 141                     | 86,0 | 41,30             | 23,02     | 144                   | 96,6 | 132                     | 91,7 | 44,42             | 23,66     |
| 180 hours | B     | 164                        | 98,2 | 139                     | 84,8 | 43,48             | 24,44     | 143                   | 96,0 | 114                     | 79,7 | 45,14             | 23,77     |
| 192 hours | B     | 164                        | 98,2 | 139                     | 84,8 | 43,04             | 23,96     | 143                   | 96,0 | 121                     | 84,6 | 46,55             | 23,93     |
| 204 hours | B     | 164                        | 98,2 | 81                      | 49,4 | 44,80             | 24,37     | 143                   | 96,0 | 73                      | 51,0 | 50,82             | 23,01     |
| 216 hours | B     | 164                        | 98,2 | 71                      | 43,3 | 44,52             | 23,53     | 143                   | 96,0 | 67                      | 46,9 | 44,75             | 24,60     |
| 240 hours | B     | 164                        | 98,2 | 144                     | 87,8 | 45,70             | 23,47     | 143                   | 96,0 | 135                     | 94,4 | 48,91             | 24,31     |
| 264 hours | B     | 164                        | 98,2 | 147                     | 89,6 | 47,00             | 23,53     | 143                   | 96,0 | 128                     | 89,5 | 49,12             | 23,99     |
| 288 hours | B     | 164                        | 98,2 | 144                     | 87,8 | 47,72             | 23,70     | 144                   | 96,6 | 131                     | 91,0 | 49,76             | 24,76     |
| 312 hours | B     | 164                        | 98,2 | 145                     | 88,4 | 48,70             | 23,92     | 143                   | 96,0 | 128                     | 89,5 | 51,19             | 23,66     |
| 336 hours | B     | 163                        | 97,6 | 138                     | 84,7 | 49,46             | 24,11     | 143                   | 96,0 | 128                     | 89,5 | 53,42             | 22,75     |
| 360 hours | B     | 163                        | 97,6 | 144                     | 88,3 | 50,13             | 23,92     | 143                   | 96,0 | 123                     | 86,0 | 53,60             | 23,64     |
| 384 hours | B     | 163                        | 97,6 | 142                     | 87,1 | 49,89             | 23,38     | 143                   | 96,0 | 126                     | 88,1 | 54,72             | 22,36     |
| 408 hours | B     | 163                        | 97,6 | 143                     | 87,7 | 52,71             | 22,90     | 143                   | 96,0 | 121                     | 84,6 | 54,73             | 22,04     |
| 432 hours | B     | 162                        | 97,0 | 144                     | 88,9 | 52,37             | 23,75     | 140                   | 94,0 | 119                     | 85,0 | 55,02             | 21,08     |
| 456 hours | B     | 144                        | 86,2 | 127                     | 88,2 | 55,27             | 23,06     | 125                   | 83,9 | 110                     | 88,0 | 56,68             | 20,90     |
| 480 hours | B     | 127                        | 76,0 | 111                     | 87,4 | 54,67             | 23,59     | 112                   | 75,2 | 95                      | 84,8 | 57,19             | 21,66     |
| 504 hours | B     | 109                        | 65,3 | 93                      | 85,3 | 54,88             | 23,00     | 94                    | 63,1 | 80                      | 85,1 | 59,68             | 19,73     |
| 528 hours | B     | 45                         | 26,9 | 33                      | 73,3 | 52,88             | 26,55     | 49                    | 32,9 | 40                      | 81,6 | 60,10             | 21,80     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|          |               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|          |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name     | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Baseline | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 15                    | 100,0 | 15                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 5,18              | 15,08     | 15                    | 100,0 | 12                      | 80,0  | 0,17              | 20,18     |
| 24 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 14,50             | 18,22     | 15                    | 100,0 | 15                      | 100,0 | 7,00              | 18,15     |
| 36 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 26,44             | 18,32     | 15                    | 100,0 | 11                      | 73,3  | 11,82             | 16,80     |
| 48 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 25,50             | 14,94     | 15                    | 100,0 | 14                      | 93,3  | 16,50             | 18,60     |
| 60 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 32,33             | 14,46     | 14                    | 93,3  | 10                      | 71,4  | 28,40             | 20,82     |
| 72 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 35,70             | 13,74     | 14                    | 93,3  | 13                      | 92,9  | 30,08             | 16,97     |
| 84 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 40,20             | 17,08     | 14                    | 93,3  | 10                      | 71,4  | 29,70             | 21,12     |
| 96 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 36,70             | 13,90     | 14                    | 93,3  | 13                      | 92,9  | 28,46             | 24,40     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |      |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 108 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 43,30             | 17,34     | 14                    | 93,3 | 11                      | 78,6  | 36,00             | 20,78     |
| 120 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 45,00             | 19,20     | 14                    | 93,3 | 14                      | 100,0 | 30,71             | 20,25     |
| 132 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 49,40             | 14,62     | 14                    | 93,3 | 11                      | 78,6  | 34,91             | 23,08     |
| 144 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 44,09             | 21,04     | 14                    | 93,3 | 13                      | 92,9  | 37,46             | 21,70     |
| 156 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 52,11             | 16,45     | 14                    | 93,3 | 10                      | 71,4  | 44,60             | 21,91     |
| 168 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 50,50             | 15,64     | 14                    | 93,3 | 13                      | 92,9  | 40,77             | 22,72     |
| 180 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 53,78             | 21,00     | 14                    | 93,3 | 10                      | 71,4  | 51,90             | 20,93     |
| 192 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 51,56             | 15,31     | 14                    | 93,3 | 13                      | 92,9  | 45,15             | 22,92     |
| 204 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 5                       | 45,5  | 56,20             | 14,32     | 14                    | 93,3 | 7                       | 50,0  | 42,43             | 21,47     |
| 216 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 5                       | 45,5  | 51,60             | 18,17     | 14                    | 93,3 | 9                       | 64,3  | 44,00             | 26,36     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |      |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 56,50             | 16,55     | 14                    | 93,3 | 14                      | 100,0 | 43,57             | 25,40     |
| 264 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 10                      | 100,0 | 52,80             | 13,97     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 42,54             | 27,40     |
| 288 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 55,33             | 13,15     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 44,00             | 24,28     |
| 312 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 57,00             | 13,46     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 44,75             | 25,06     |
| 336 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 57,78             | 12,62     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 44,46             | 26,17     |
| 360 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 59,56             | 12,20     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 46,92             | 23,63     |
| 384 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 10                      | 100,0 | 57,90             | 14,18     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 46,67             | 22,95     |
| 408 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 56,33             | 15,13     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 50,00             | 23,95     |
| 432 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 10                      | 100,0 | 58,60             | 13,60     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 51,92             | 22,12     |
| 456 hours | Miscellaneous | 9                          | 81,8  | 8                       | 88,9  | 59,88             | 11,58     | 12                    | 80,0 | 12                      | 100,0 | 54,17             | 22,87     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|--|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|  |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                                     | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 480 hours                                | Miscellaneous | 9                          | 81,8  | 9                       | 100,0 | 55,67             | 11,45     | 12                    | 80,0  | 12                      | 100,0 | 53,75             | 22,83     |
| 504 hours                                | Miscellaneous | 9                          | 81,8  | 9                       | 100,0 | 51,44             | 14,61     | 12                    | 80,0  | 12                      | 100,0 | 54,17             | 22,05     |
| 528 hours                                | Miscellaneous | 4                          | 36,4  | 3                       | 75,0  | 67,00             | 4,36      | 4                     | 26,7  | 4                       | 100,0 | 61,00             | 17,26     |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |               |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                                 | A             | 210                        | 100,0 | 204                     | 97,1  | 0,00              | 0,00      | 225                   | 100,0 | 221                     | 98,2  | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                                 | A             | 210                        | 100,0 | 158                     | 75,2  | 5,09              | 17,30     | 225                   | 100,0 | 171                     | 76,0  | 6,89              | 19,83     |
| 24 hours                                 | A             | 210                        | 100,0 | 193                     | 91,9  | 13,73             | 20,56     | 225                   | 100,0 | 211                     | 93,8  | 14,30             | 20,32     |
| 36 hours                                 | A             | 209                        | 99,5  | 164                     | 78,5  | 19,08             | 22,73     | 223                   | 99,1  | 166                     | 74,4  | 20,84             | 24,15     |
| 48 hours                                 | A             | 209                        | 99,5  | 192                     | 91,9  | 24,86             | 22,12     | 222                   | 98,7  | 208                     | 93,7  | 25,41             | 24,70     |
| 60 hours                                 | A             | 209                        | 99,5  | 155                     | 74,2  | 29,66             | 23,50     | 222                   | 98,7  | 176                     | 79,3  | 29,53             | 26,63     |
| 72 hours                                 | A             | 208                        | 99,0  | 192                     | 92,3  | 30,29             | 22,75     | 222                   | 98,7  | 199                     | 89,6  | 31,71             | 24,53     |
| 84 hours                                 | A             | 208                        | 99,0  | 169                     | 81,3  | 35,08             | 22,95     | 222                   | 98,7  | 169                     | 76,1  | 35,90             | 24,65     |
| 96 hours                                 | A             | 208                        | 99,0  | 185                     | 88,9  | 35,77             | 23,59     | 222                   | 98,7  | 199                     | 89,6  | 36,07             | 25,04     |
| 108 hours                                | A             | 207                        | 98,6  | 171                     | 82,6  | 38,75             | 23,56     | 218                   | 96,9  | 173                     | 79,4  | 39,80             | 25,22     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 120 hours | A     | 207                        | 98,6 | 189                     | 91,3 | 39,16             | 23,97     | 218                   | 96,9 | 187                     | 85,8 | 40,33             | 24,90     |
| 132 hours | A     | 207                        | 98,6 | 170                     | 82,1 | 41,51             | 23,59     | 218                   | 96,9 | 172                     | 78,9 | 43,06             | 25,14     |
| 144 hours | A     | 207                        | 98,6 | 185                     | 89,4 | 42,12             | 24,26     | 218                   | 96,9 | 189                     | 86,7 | 42,57             | 25,56     |
| 156 hours | A     | 206                        | 98,1 | 170                     | 82,5 | 42,89             | 23,92     | 218                   | 96,9 | 174                     | 79,8 | 44,20             | 25,39     |
| 168 hours | A     | 206                        | 98,1 | 183                     | 88,8 | 43,54             | 23,35     | 218                   | 96,9 | 186                     | 85,3 | 43,84             | 24,70     |
| 180 hours | A     | 205                        | 97,6 | 162                     | 79,0 | 44,24             | 24,57     | 217                   | 96,4 | 179                     | 82,5 | 46,68             | 24,20     |
| 192 hours | A     | 205                        | 97,6 | 183                     | 89,3 | 44,02             | 24,11     | 217                   | 96,4 | 189                     | 87,1 | 45,46             | 24,73     |
| 204 hours | A     | 205                        | 97,6 | 80                      | 39,0 | 45,96             | 25,80     | 217                   | 96,4 | 106                     | 48,8 | 45,85             | 26,55     |
| 216 hours | A     | 205                        | 97,6 | 111                     | 54,1 | 46,75             | 23,96     | 217                   | 96,4 | 95                      | 43,8 | 45,67             | 24,80     |
| 240 hours | A     | 206                        | 98,1 | 189                     | 91,7 | 46,32             | 24,48     | 217                   | 96,4 | 189                     | 87,1 | 48,70             | 24,33     |
| 264 hours | A     | 204                        | 97,1 | 189                     | 92,6 | 48,11             | 24,00     | 217                   | 96,4 | 191                     | 88,0 | 48,59             | 23,58     |
| 288 hours | A     | 204                        | 97,1 | 188                     | 92,2 | 48,14             | 23,84     | 217                   | 96,4 | 192                     | 88,5 | 49,55             | 24,41     |
| 312 hours | A     | 204                        | 97,1 | 188                     | 92,2 | 49,94             | 24,37     | 216                   | 96,0 | 194                     | 89,8 | 50,18             | 24,72     |
| 336 hours | A     | 204                        | 97,1 | 187                     | 91,7 | 50,42             | 22,94     | 216                   | 96,0 | 192                     | 88,9 | 51,85             | 24,27     |
| 360 hours | A     | 203                        | 96,7 | 185                     | 91,1 | 51,04             | 23,77     | 216                   | 96,0 | 191                     | 88,4 | 52,16             | 24,21     |
| 384 hours | A     | 201                        | 95,7 | 174                     | 86,6 | 51,90             | 23,94     | 216                   | 96,0 | 193                     | 89,4 | 53,51             | 23,91     |
| 408 hours | A     | 201                        | 95,7 | 178                     | 88,6 | 52,52             | 22,98     | 216                   | 96,0 | 189                     | 87,5 | 53,74             | 24,38     |
| 432 hours | A     | 200                        | 95,2 | 180                     | 90,0 | 52,37             | 23,53     | 216                   | 96,0 | 191                     | 88,4 | 54,16             | 24,03     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 456 hours | A     | 181                        | 86,2  | 161                     | 89,0 | 52,29             | 24,11     | 196                   | 87,1  | 168                     | 85,7 | 54,08             | 24,46     |
| 480 hours | A     | 167                        | 79,5  | 148                     | 88,6 | 52,09             | 25,23     | 182                   | 80,9  | 156                     | 85,7 | 55,83             | 23,87     |
| 504 hours | A     | 149                        | 71,0  | 133                     | 89,3 | 53,72             | 23,53     | 154                   | 68,4  | 130                     | 84,4 | 54,48             | 24,48     |
| 528 hours | A     | 71                         | 33,8  | 56                      | 78,9 | 56,70             | 23,82     | 84                    | 37,3  | 71                      | 84,5 | 56,89             | 20,28     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | B     | 167                        | 100,0 | 161                     | 96,4 | 0,00              | 0,00      | 149                   | 100,0 | 144                     | 96,6 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | B     | 167                        | 100,0 | 119                     | 71,3 | 2,83              | 15,78     | 149                   | 100,0 | 115                     | 77,2 | 6,26              | 15,77     |
| 24 hours  | B     | 167                        | 100,0 | 147                     | 88,0 | 9,72              | 20,08     | 149                   | 100,0 | 137                     | 91,9 | 12,04             | 16,09     |
| 36 hours  | B     | 165                        | 98,8  | 120                     | 72,7 | 15,20             | 20,30     | 146                   | 98,0  | 117                     | 80,1 | 16,09             | 19,06     |
| 48 hours  | B     | 166                        | 99,4  | 150                     | 90,4 | 20,45             | 21,92     | 145                   | 97,3  | 136                     | 93,8 | 21,88             | 20,03     |
| 60 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 125                     | 76,2 | 25,07             | 21,53     | 145                   | 97,3  | 117                     | 80,7 | 25,26             | 20,79     |
| 72 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 146                     | 89,0 | 28,71             | 23,54     | 145                   | 97,3  | 133                     | 91,7 | 28,90             | 21,73     |
| 84 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 132                     | 80,5 | 31,33             | 22,21     | 145                   | 97,3  | 114                     | 78,6 | 29,80             | 22,43     |
| 96 hours  | B     | 164                        | 98,2  | 145                     | 88,4 | 34,42             | 24,11     | 145                   | 97,3  | 133                     | 91,7 | 33,80             | 23,75     |
| 108 hours | B     | 164                        | 98,2  | 132                     | 80,5 | 35,94             | 23,60     | 145                   | 97,3  | 122                     | 84,1 | 36,35             | 24,80     |
| 120 hours | B     | 164                        | 98,2  | 148                     | 90,2 | 38,12             | 23,19     | 144                   | 96,6  | 128                     | 88,9 | 39,36             | 24,24     |
| 132 hours | B     | 164                        | 98,2  | 133                     | 81,1 | 39,61             | 22,71     | 144                   | 96,6  | 111                     | 77,1 | 41,39             | 22,81     |
| 144 hours | B     | 164                        | 98,2  | 142                     | 86,6 | 40,77             | 23,02     | 144                   | 96,6  | 124                     | 86,1 | 42,35             | 23,33     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | B     | 164                        | 98,2 | 127                     | 77,4 | 41,71             | 23,62     | 144                   | 96,6 | 119                     | 82,6 | 43,35             | 24,58     |
| 168 hours | B     | 164                        | 98,2 | 141                     | 86,0 | 41,30             | 23,02     | 144                   | 96,6 | 132                     | 91,7 | 44,42             | 23,66     |
| 180 hours | B     | 164                        | 98,2 | 139                     | 84,8 | 43,48             | 24,44     | 143                   | 96,0 | 114                     | 79,7 | 45,14             | 23,77     |
| 192 hours | B     | 164                        | 98,2 | 139                     | 84,8 | 43,04             | 23,96     | 143                   | 96,0 | 121                     | 84,6 | 46,55             | 23,93     |
| 204 hours | B     | 164                        | 98,2 | 81                      | 49,4 | 44,80             | 24,37     | 143                   | 96,0 | 73                      | 51,0 | 50,82             | 23,01     |
| 216 hours | B     | 164                        | 98,2 | 71                      | 43,3 | 44,52             | 23,53     | 143                   | 96,0 | 67                      | 46,9 | 44,75             | 24,60     |
| 240 hours | B     | 164                        | 98,2 | 144                     | 87,8 | 45,70             | 23,47     | 143                   | 96,0 | 135                     | 94,4 | 48,91             | 24,31     |
| 264 hours | B     | 164                        | 98,2 | 147                     | 89,6 | 47,00             | 23,53     | 143                   | 96,0 | 128                     | 89,5 | 49,12             | 23,99     |
| 288 hours | B     | 164                        | 98,2 | 144                     | 87,8 | 47,72             | 23,70     | 144                   | 96,6 | 131                     | 91,0 | 49,76             | 24,76     |
| 312 hours | B     | 164                        | 98,2 | 145                     | 88,4 | 48,70             | 23,92     | 143                   | 96,0 | 128                     | 89,5 | 51,19             | 23,66     |
| 336 hours | B     | 163                        | 97,6 | 138                     | 84,7 | 49,46             | 24,11     | 143                   | 96,0 | 128                     | 89,5 | 53,42             | 22,75     |
| 360 hours | B     | 163                        | 97,6 | 144                     | 88,3 | 50,13             | 23,92     | 143                   | 96,0 | 123                     | 86,0 | 53,60             | 23,64     |
| 384 hours | B     | 163                        | 97,6 | 142                     | 87,1 | 49,89             | 23,38     | 143                   | 96,0 | 126                     | 88,1 | 54,72             | 22,36     |
| 408 hours | B     | 163                        | 97,6 | 143                     | 87,7 | 52,71             | 22,90     | 143                   | 96,0 | 121                     | 84,6 | 54,73             | 22,04     |
| 432 hours | B     | 162                        | 97,0 | 144                     | 88,9 | 52,37             | 23,75     | 140                   | 94,0 | 119                     | 85,0 | 55,02             | 21,08     |
| 456 hours | B     | 144                        | 86,2 | 127                     | 88,2 | 55,27             | 23,06     | 125                   | 83,9 | 110                     | 88,0 | 56,68             | 20,90     |
| 480 hours | B     | 127                        | 76,0 | 111                     | 87,4 | 54,67             | 23,59     | 112                   | 75,2 | 95                      | 84,8 | 57,19             | 21,66     |
| 504 hours | B     | 109                        | 65,3 | 93                      | 85,3 | 54,88             | 23,00     | 94                    | 63,1 | 80                      | 85,1 | 59,68             | 19,73     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 528 hours | B             | 45                         | 26,9  | 33                      | 73,3  | 52,88             | 26,55     | 49                    | 32,9  | 40                      | 81,6  | 60,10             | 21,80     |
| Baseline  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 15                    | 100,0 | 15                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 5,18              | 15,08     | 15                    | 100,0 | 12                      | 80,0  | 0,17              | 20,18     |
| 24 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 14,50             | 18,22     | 15                    | 100,0 | 15                      | 100,0 | 7,00              | 18,15     |
| 36 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 26,44             | 18,32     | 15                    | 100,0 | 11                      | 73,3  | 11,82             | 16,80     |
| 48 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 25,50             | 14,94     | 15                    | 100,0 | 14                      | 93,3  | 16,50             | 18,60     |
| 60 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 32,33             | 14,46     | 14                    | 93,3  | 10                      | 71,4  | 28,40             | 20,82     |
| 72 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 35,70             | 13,74     | 14                    | 93,3  | 13                      | 92,9  | 30,08             | 16,97     |
| 84 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 40,20             | 17,08     | 14                    | 93,3  | 10                      | 71,4  | 29,70             | 21,12     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R0719166/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R0719166/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |      |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 36,70             | 13,90     | 14                    | 93,3 | 13                      | 92,9  | 28,46             | 24,40     |
| 108 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 43,30             | 17,34     | 14                    | 93,3 | 11                      | 78,6  | 36,00             | 20,78     |
| 120 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 45,00             | 19,20     | 14                    | 93,3 | 14                      | 100,0 | 30,71             | 20,25     |
| 132 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 49,40             | 14,62     | 14                    | 93,3 | 11                      | 78,6  | 34,91             | 23,08     |
| 144 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 11                      | 100,0 | 44,09             | 21,04     | 14                    | 93,3 | 13                      | 92,9  | 37,46             | 21,70     |
| 156 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 52,11             | 16,45     | 14                    | 93,3 | 10                      | 71,4  | 44,60             | 21,91     |
| 168 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 50,50             | 15,64     | 14                    | 93,3 | 13                      | 92,9  | 40,77             | 22,72     |
| 180 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 53,78             | 21,00     | 14                    | 93,3 | 10                      | 71,4  | 51,90             | 20,93     |
| 192 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 9                       | 81,8  | 51,56             | 15,31     | 14                    | 93,3 | 13                      | 92,9  | 45,15             | 22,92     |
| 204 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 5                       | 45,5  | 56,20             | 14,32     | 14                    | 93,3 | 7                       | 50,0  | 42,43             | 21,47     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |       |                   |           |
|-----------|---------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |      |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 5                       | 45,5  | 51,60             | 18,17     | 14                    | 93,3 | 9                       | 64,3  | 44,00             | 26,36     |
| 240 hours | Miscellaneous | 11                         | 100,0 | 10                      | 90,9  | 56,50             | 16,55     | 14                    | 93,3 | 14                      | 100,0 | 43,57             | 25,40     |
| 264 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 10                      | 100,0 | 52,80             | 13,97     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 42,54             | 27,40     |
| 288 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 55,33             | 13,15     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 44,00             | 24,28     |
| 312 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 57,00             | 13,46     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 44,75             | 25,06     |
| 336 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 57,78             | 12,62     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 44,46             | 26,17     |
| 360 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 59,56             | 12,20     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 46,92             | 23,63     |
| 384 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 10                      | 100,0 | 57,90             | 14,18     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 46,67             | 22,95     |
| 408 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 9                       | 90,0  | 56,33             | 15,13     | 13                    | 86,7 | 12                      | 92,3  | 50,00             | 23,95     |
| 432 hours | Miscellaneous | 10                         | 90,9  | 10                      | 100,0 | 58,60             | 13,60     | 13                    | 86,7 | 13                      | 100,0 | 51,92             | 22,12     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191666\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191666\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|                                  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|----------------------------------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|                                  |                     | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                             | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 456 hours                        | Miscellaneous       | 9                          | 81,8  | 8                       | 88,9  | 59,88             | 11,58     | 12                    | 80,0  | 12                      | 100,0 | 54,17             | 22,87     |
| 480 hours                        | Miscellaneous       | 9                          | 81,8  | 9                       | 100,0 | 55,67             | 11,45     | 12                    | 80,0  | 12                      | 100,0 | 53,75             | 22,83     |
| 504 hours                        | Miscellaneous       | 9                          | 81,8  | 9                       | 100,0 | 51,44             | 14,61     | 12                    | 80,0  | 12                      | 100,0 | 54,17             | 22,05     |
| 528 hours                        | Miscellaneous       | 4                          | 36,4  | 3                       | 75,0  | 67,00             | 4,36      | 4                     | 26,7  | 4                       | 100,0 | 61,00             | 17,26     |
| Time to treatment from flu onset |                     |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                         | >= 0 to <= 24 hours | 178                        | 100,0 | 173                     | 97,2  | 0,00              | 0,00      | 156                   | 100,0 | 152                     | 97,4  | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                         | >= 0 to <= 24 hours | 178                        | 100,0 | 131                     | 73,6  | 3,66              | 16,49     | 156                   | 100,0 | 115                     | 73,7  | 7,01              | 18,20     |
| 24 hours                         | >= 0 to <= 24 hours | 178                        | 100,0 | 161                     | 90,4  | 13,47             | 20,65     | 156                   | 100,0 | 144                     | 92,3  | 13,94             | 20,13     |
| 36 hours                         | >= 0 to <= 24 hours | 178                        | 100,0 | 141                     | 79,2  | 18,50             | 20,74     | 154                   | 98,7  | 122                     | 79,2  | 19,07             | 22,58     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 48 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 178                        | 100,0 | 160                     | 89,9 | 24,15             | 20,95     | 153                   | 98,1 | 140                     | 91,5 | 24,01             | 22,82     |
| 60 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 177                        | 99,4  | 137                     | 77,4 | 27,96             | 21,42     | 152                   | 97,4 | 122                     | 80,3 | 28,74             | 24,50     |
| 72 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 176                        | 98,9  | 159                     | 90,3 | 29,74             | 21,54     | 152                   | 97,4 | 134                     | 88,2 | 32,43             | 22,94     |
| 84 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 176                        | 98,9  | 147                     | 83,5 | 32,50             | 22,36     | 152                   | 97,4 | 122                     | 80,3 | 35,54             | 25,33     |
| 96 hours  | >= 0 to <= 24 hours | 176                        | 98,9  | 154                     | 87,5 | 35,79             | 22,31     | 152                   | 97,4 | 133                     | 87,5 | 36,73             | 23,93     |
| 108 hours | >= 0 to <= 24 hours | 175                        | 98,3  | 149                     | 85,1 | 37,65             | 22,42     | 151                   | 96,8 | 125                     | 82,8 | 40,04             | 23,75     |
| 120 hours | >= 0 to <= 24 hours | 175                        | 98,3  | 162                     | 92,6 | 39,13             | 21,33     | 151                   | 96,8 | 129                     | 85,4 | 41,02             | 23,89     |
| 132 hours | >= 0 to <= 24 hours | 175                        | 98,3  | 146                     | 83,4 | 41,27             | 21,18     | 151                   | 96,8 | 121                     | 80,1 | 44,18             | 23,94     |
| 144 hours | >= 0 to <= 24 hours | 175                        | 98,3  | 154                     | 88,0 | 42,69             | 21,50     | 151                   | 96,8 | 130                     | 86,1 | 43,25             | 23,26     |
| 156 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8  | 140                     | 80,5 | 43,73             | 21,18     | 151                   | 96,8 | 123                     | 81,5 | 45,09             | 23,81     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 168 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 153                     | 87,9 | 43,47             | 20,47     | 150                   | 96,2 | 131                     | 87,3 | 44,06             | 24,20     |
| 180 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 145                     | 83,3 | 45,58             | 22,38     | 150                   | 96,2 | 124                     | 82,7 | 46,93             | 23,94     |
| 192 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 149                     | 85,6 | 44,93             | 21,11     | 150                   | 96,2 | 126                     | 84,0 | 46,05             | 24,03     |
| 204 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 77                      | 44,3 | 47,21             | 19,47     | 150                   | 96,2 | 66                      | 44,0 | 48,47             | 24,75     |
| 216 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 85                      | 48,9 | 45,79             | 22,56     | 150                   | 96,2 | 77                      | 51,3 | 45,57             | 25,62     |
| 240 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 157                     | 90,2 | 47,53             | 21,36     | 150                   | 96,2 | 135                     | 90,0 | 49,59             | 24,38     |
| 264 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 161                     | 92,5 | 48,31             | 21,49     | 149                   | 95,5 | 135                     | 90,6 | 50,07             | 23,27     |
| 288 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 159                     | 91,4 | 47,69             | 21,52     | 149                   | 95,5 | 132                     | 88,6 | 50,97             | 23,37     |
| 312 hours | >= 0 to <= 24 hours | 174                        | 97,8 | 160                     | 92,0 | 49,31             | 22,24     | 149                   | 95,5 | 133                     | 89,3 | 50,85             | 23,57     |
| 336 hours | >= 0 to <= 24 hours | 173                        | 97,2 | 154                     | 89,0 | 48,97             | 21,76     | 149                   | 95,5 | 130                     | 87,2 | 53,52             | 22,45     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 360 hours | >= 0 to <= 24 hours | 172                        | 96,6  | 160                     | 93,0 | 50,73             | 21,63     | 149                   | 95,5  | 129                     | 86,6 | 53,35             | 22,41     |
| 384 hours | >= 0 to <= 24 hours | 171                        | 96,1  | 152                     | 88,9 | 51,38             | 20,58     | 149                   | 95,5  | 133                     | 89,3 | 54,67             | 22,01     |
| 408 hours | >= 0 to <= 24 hours | 171                        | 96,1  | 158                     | 92,4 | 52,61             | 20,20     | 149                   | 95,5  | 132                     | 88,6 | 54,89             | 22,44     |
| 432 hours | >= 0 to <= 24 hours | 171                        | 96,1  | 155                     | 90,6 | 52,59             | 20,45     | 146                   | 93,6  | 131                     | 89,7 | 54,51             | 21,27     |
| 456 hours | >= 0 to <= 24 hours | 151                        | 84,8  | 137                     | 90,7 | 53,62             | 21,34     | 127                   | 81,4  | 112                     | 88,2 | 55,46             | 21,26     |
| 480 hours | >= 0 to <= 24 hours | 135                        | 75,8  | 120                     | 88,9 | 53,42             | 21,73     | 117                   | 75,0  | 102                     | 87,2 | 57,95             | 20,35     |
| 504 hours | >= 0 to <= 24 hours | 114                        | 64,0  | 100                     | 87,7 | 53,54             | 21,02     | 93                    | 59,6  | 83                      | 89,2 | 57,83             | 22,42     |
| 528 hours | >= 0 to <= 24 hours | 57                         | 32,0  | 44                      | 77,2 | 56,25             | 21,70     | 50                    | 32,1  | 41                      | 82,0 | 58,20             | 20,14     |
| Baseline  | > 24 to <= 48 hours | 209                        | 100,0 | 202                     | 96,7 | 0,00              | 0,00      | 233                   | 100,0 | 228                     | 97,9 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours  | > 24 to <= 48 hours | 209                        | 100,0 | 156                     | 74,6 | 4,54              | 16,77     | 233                   | 100,0 | 183                     | 78,5 | 5,98              | 18,52     |
| 24 hours  | > 24 to <= 48 hours | 209                        | 100,0 | 188                     | 90,0 | 10,89             | 20,11     | 233                   | 100,0 | 219                     | 94,0 | 12,63             | 17,86     |
| 36 hours  | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6  | 151                     | 73,3 | 17,04             | 22,70     | 230                   | 98,7  | 172                     | 74,8 | 18,28             | 21,84     |
| 48 hours  | > 24 to <= 48 hours | 207                        | 99,0  | 191                     | 92,3 | 22,07             | 22,78     | 229                   | 98,3  | 218                     | 95,2 | 23,54             | 22,95     |
| 60 hours  | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6  | 151                     | 73,3 | 27,63             | 23,57     | 229                   | 98,3  | 181                     | 79,0 | 27,24             | 24,34     |
| 72 hours  | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6  | 188                     | 91,3 | 29,85             | 24,05     | 229                   | 98,3  | 211                     | 92,1 | 29,38             | 23,38     |
| 84 hours  | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6  | 163                     | 79,1 | 34,72             | 22,74     | 229                   | 98,3  | 171                     | 74,7 | 31,73             | 22,61     |
| 96 hours  | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6  | 185                     | 89,8 | 34,77             | 24,64     | 229                   | 98,3  | 212                     | 92,6 | 33,76             | 24,86     |
| 108 hours | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6  | 163                     | 79,1 | 37,75             | 24,41     | 226                   | 97,0  | 181                     | 80,1 | 37,08             | 25,65     |
| 120 hours | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6  | 185                     | 89,8 | 38,75             | 25,32     | 225                   | 96,6  | 200                     | 88,9 | 38,59             | 24,86     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 132 hours | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6 | 166                     | 80,6 | 40,69             | 24,62     | 225                   | 96,6 | 173                     | 76,9 | 40,68             | 24,32     |
| 144 hours | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6 | 183                     | 88,8 | 40,69             | 25,31     | 225                   | 96,6 | 196                     | 87,1 | 41,64             | 25,40     |
| 156 hours | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6 | 165                     | 80,1 | 41,75             | 25,59     | 225                   | 96,6 | 180                     | 80,0 | 43,06             | 25,64     |
| 168 hours | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6 | 180                     | 87,4 | 42,19             | 25,10     | 226                   | 97,0 | 200                     | 88,5 | 43,88             | 24,19     |
| 180 hours | > 24 to <= 48 hours | 205                        | 98,1 | 164                     | 80,0 | 42,85             | 26,12     | 224                   | 96,1 | 179                     | 79,9 | 45,82             | 23,93     |
| 192 hours | > 24 to <= 48 hours | 205                        | 98,1 | 181                     | 88,3 | 42,86             | 25,94     | 224                   | 96,1 | 197                     | 87,9 | 45,73             | 24,53     |
| 204 hours | > 24 to <= 48 hours | 205                        | 98,1 | 89                      | 43,4 | 44,40             | 28,68     | 224                   | 96,1 | 120                     | 53,6 | 47,23             | 25,33     |
| 216 hours | > 24 to <= 48 hours | 205                        | 98,1 | 101                     | 49,3 | 46,70             | 24,21     | 224                   | 96,1 | 94                      | 42,0 | 44,94             | 23,98     |
| 240 hours | > 24 to <= 48 hours | 206                        | 98,6 | 185                     | 89,8 | 45,29             | 25,88     | 224                   | 96,1 | 203                     | 90,6 | 47,90             | 24,31     |
| 264 hours | > 24 to <= 48 hours | 203                        | 97,1 | 184                     | 90,6 | 47,26             | 25,30     | 224                   | 96,1 | 197                     | 87,9 | 47,52             | 24,24     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours | > 24 to <= 48 hours | 203                        | 97,1 | 181                     | 89,2 | 48,54             | 25,29     | 225                   | 96,6 | 203                     | 90,2 | 48,44             | 25,21     |
| 312 hours | > 24 to <= 48 hours | 203                        | 97,1 | 181                     | 89,2 | 49,85             | 25,48     | 223                   | 95,7 | 201                     | 90,1 | 50,05             | 24,80     |
| 336 hours | > 24 to <= 48 hours | 203                        | 97,1 | 179                     | 88,2 | 51,28             | 24,46     | 223                   | 95,7 | 203                     | 91,0 | 51,30             | 24,58     |
| 360 hours | > 24 to <= 48 hours | 203                        | 97,1 | 177                     | 87,2 | 51,03             | 25,37     | 223                   | 95,7 | 198                     | 88,8 | 51,93             | 24,92     |
| 384 hours | > 24 to <= 48 hours | 202                        | 96,7 | 173                     | 85,6 | 51,05             | 25,84     | 223                   | 95,7 | 198                     | 88,8 | 53,09             | 24,13     |
| 408 hours | > 24 to <= 48 hours | 202                        | 96,7 | 171                     | 84,7 | 52,75             | 24,95     | 223                   | 95,7 | 190                     | 85,2 | 53,33             | 24,17     |
| 432 hours | > 24 to <= 48 hours | 200                        | 95,7 | 178                     | 89,0 | 52,52             | 25,76     | 223                   | 95,7 | 192                     | 86,1 | 54,30             | 23,93     |
| 456 hours | > 24 to <= 48 hours | 182                        | 87,1 | 158                     | 86,8 | 53,86             | 25,22     | 206                   | 88,4 | 178                     | 86,4 | 54,83             | 24,19     |
| 480 hours | > 24 to <= 48 hours | 167                        | 79,9 | 147                     | 88,0 | 53,08             | 26,17     | 189                   | 81,1 | 161                     | 85,2 | 55,13             | 24,50     |
| 504 hours | > 24 to <= 48 hours | 152                        | 72,7 | 134                     | 88,2 | 54,46             | 24,49     | 167                   | 71,7 | 139                     | 83,2 | 55,44             | 23,04     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                     | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level               | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 528 hours | > 24 to <= 48 hours | 63                         | 30,1  | 48                      | 76,2  | 55,13             | 26,98     | 87                    | 37,3 | 74                      | 85,1 | 58,12             | 21,03     |
| Baseline  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 0,00              | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 12 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 10,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 24 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 8,00              | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 36 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 10,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 48 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 16,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 60 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 20,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 72 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 24,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 84 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 29,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 96 hours  | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 32,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 108 hours | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 40,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 120 hours | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 30,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 132 hours | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 39,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 144 hours | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 45,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 156 hours | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 47,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |
| 168 hours | Missing             | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 50,00             | NE        | 0                     | NE   | 0                       | NE   | NE                | NE        |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |         | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |    |                         |    |                   |           |
|-----------|---------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|----|-------------------------|----|-------------------|-----------|
|           |         | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |    |                         |    | Statistics        |           |
| Name      | Level   | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %  | with value <sup>1</sup> | %  | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 180 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 58,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 192 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 50,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 204 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 0                       | NE    | NE                | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 216 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | -1,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 240 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 60,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 264 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 55,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 288 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 52,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 312 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 51,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 336 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 53,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 360 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 49,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 384 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 54,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 408 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 60,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 432 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 52,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 456 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 60,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 480 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 66,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 504 hours | Missing | 1                          | 100,0 | 1                       | 100,0 | 60,00             | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
| 528 hours | Missing | 0                          | NE    | 0                       | NE    | NE                | NE        | 0                     | NE | 0                       | NE | NE                | NE        |
|           |         |                            |       |                         |       |                   |           |                       |    |                         |    |                   |           |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|                                  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|----------------------------------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|                                  |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name                             | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Preexisting and worsened symptom |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                         | Yes   | 71                         | 100,0 | 69                      | 97,2 | 0,00              | 0,00      | 69                    | 100,0 | 67                      | 97,1 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                         | Yes   | 71                         | 100,0 | 53                      | 74,6 | 0,74              | 16,14     | 69                    | 100,0 | 51                      | 73,9 | 8,25              | 21,33     |
| 24 hours                         | Yes   | 71                         | 100,0 | 66                      | 93,0 | 7,15              | 18,28     | 69                    | 100,0 | 62                      | 89,9 | 12,81             | 22,53     |
| 36 hours                         | Yes   | 69                         | 97,2  | 50                      | 72,5 | 13,34             | 18,28     | 66                    | 95,7  | 52                      | 78,8 | 18,35             | 24,88     |
| 48 hours                         | Yes   | 69                         | 97,2  | 63                      | 91,3 | 18,54             | 18,31     | 65                    | 94,2  | 63                      | 96,9 | 20,67             | 23,19     |
| 60 hours                         | Yes   | 69                         | 97,2  | 52                      | 75,4 | 19,58             | 20,78     | 65                    | 94,2  | 52                      | 80,0 | 23,35             | 25,47     |
| 72 hours                         | Yes   | 69                         | 97,2  | 65                      | 94,2 | 24,98             | 21,68     | 65                    | 94,2  | 62                      | 95,4 | 32,34             | 24,95     |
| 84 hours                         | Yes   | 69                         | 97,2  | 59                      | 85,5 | 28,24             | 21,28     | 65                    | 94,2  | 50                      | 76,9 | 35,28             | 27,18     |
| 96 hours                         | Yes   | 69                         | 97,2  | 59                      | 85,5 | 30,29             | 21,52     | 65                    | 94,2  | 59                      | 90,8 | 33,64             | 26,83     |
| 108 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 56                      | 81,2 | 33,14             | 23,86     | 65                    | 94,2  | 56                      | 86,2 | 36,50             | 27,95     |
| 120 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 62                      | 89,9 | 33,81             | 22,88     | 65                    | 94,2  | 56                      | 86,2 | 37,23             | 27,19     |
| 132 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 56                      | 81,2 | 35,54             | 21,82     | 65                    | 94,2  | 53                      | 81,5 | 40,30             | 26,86     |
| 144 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 65                      | 94,2 | 37,38             | 21,89     | 65                    | 94,2  | 56                      | 86,2 | 40,21             | 26,65     |
| 156 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 55                      | 79,7 | 39,60             | 23,11     | 65                    | 94,2  | 53                      | 81,5 | 41,89             | 27,37     |
| 168 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 61                      | 88,4 | 39,67             | 20,95     | 64                    | 92,8  | 57                      | 89,1 | 41,21             | 24,95     |
| 180 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 56                      | 81,2 | 39,75             | 23,96     | 63                    | 91,3  | 50                      | 79,4 | 44,46             | 26,13     |
| 192 hours                        | Yes   | 69                         | 97,2  | 62                      | 89,9 | 40,66             | 23,33     | 63                    | 91,3  | 56                      | 88,9 | 44,52             | 26,03     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 204 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 26                      | 37,7 | 48,58             | 23,89     | 63                    | 91,3  | 34                      | 54,0 | 43,85             | 26,97     |
| 216 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 42                      | 60,9 | 42,17             | 25,16     | 63                    | 91,3  | 24                      | 38,1 | 45,79             | 27,47     |
| 240 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 64                      | 92,8 | 44,98             | 23,72     | 63                    | 91,3  | 58                      | 92,1 | 47,57             | 26,86     |
| 264 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 64                      | 92,8 | 45,92             | 23,92     | 63                    | 91,3  | 57                      | 90,5 | 47,54             | 25,50     |
| 288 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 62                      | 89,9 | 46,60             | 23,43     | 64                    | 92,8  | 59                      | 92,2 | 49,07             | 26,72     |
| 312 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 63                      | 91,3 | 47,95             | 23,99     | 63                    | 91,3  | 54                      | 85,7 | 49,89             | 26,60     |
| 336 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 61                      | 88,4 | 46,93             | 25,76     | 63                    | 91,3  | 57                      | 90,5 | 50,61             | 27,01     |
| 360 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 61                      | 88,4 | 47,08             | 24,39     | 63                    | 91,3  | 55                      | 87,3 | 50,05             | 24,44     |
| 384 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 58                      | 84,1 | 48,98             | 22,89     | 63                    | 91,3  | 58                      | 92,1 | 53,59             | 25,17     |
| 408 hours | Yes   | 69                         | 97,2  | 65                      | 94,2 | 49,58             | 23,37     | 63                    | 91,3  | 56                      | 88,9 | 53,98             | 24,47     |
| 432 hours | Yes   | 68                         | 95,8  | 62                      | 91,2 | 50,97             | 22,71     | 61                    | 88,4  | 54                      | 88,5 | 53,52             | 24,42     |
| 456 hours | Yes   | 66                         | 93,0  | 57                      | 86,4 | 52,35             | 22,27     | 58                    | 84,1  | 53                      | 91,4 | 53,00             | 24,58     |
| 480 hours | Yes   | 62                         | 87,3  | 55                      | 88,7 | 52,69             | 21,65     | 54                    | 78,3  | 49                      | 90,7 | 57,18             | 23,43     |
| 504 hours | Yes   | 57                         | 80,3  | 48                      | 84,2 | 51,96             | 21,32     | 48                    | 69,6  | 39                      | 81,3 | 57,87             | 21,39     |
| 528 hours | Yes   | 22                         | 31,0  | 18                      | 81,8 | 49,83             | 24,88     | 23                    | 33,3  | 21                      | 91,3 | 55,24             | 22,73     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 317                        | 100,0 | 307                     | 96,8 | 0,00              | 0,00      | 320                   | 100,0 | 313                     | 97,8 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 317                        | 100,0 | 235                     | 74,1 | 4,93              | 16,63     | 320                   | 100,0 | 247                     | 77,2 | 5,99              | 17,72     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 24 hours  | No    | 317                        | 100,0 | 284                     | 89,6 | 13,21             | 20,66     | 320                   | 100,0 | 301                     | 94,1 | 13,22             | 17,95     |
| 36 hours  | No    | 316                        | 99,7  | 243                     | 76,9 | 18,62             | 22,28     | 318                   | 99,4  | 242                     | 76,1 | 18,67             | 21,53     |
| 48 hours  | No    | 317                        | 100,0 | 289                     | 91,2 | 23,97             | 22,55     | 317                   | 99,1  | 295                     | 93,1 | 24,38             | 22,79     |
| 60 hours  | No    | 315                        | 99,4  | 237                     | 75,2 | 29,56             | 22,51     | 316                   | 98,8  | 251                     | 79,4 | 28,78             | 24,09     |
| 72 hours  | No    | 314                        | 99,1  | 283                     | 90,1 | 30,88             | 23,03     | 316                   | 98,8  | 283                     | 89,6 | 30,18             | 22,86     |
| 84 hours  | No    | 314                        | 99,1  | 252                     | 80,3 | 34,92             | 22,65     | 316                   | 98,8  | 243                     | 76,9 | 32,91             | 23,10     |
| 96 hours  | No    | 314                        | 99,1  | 281                     | 89,5 | 36,26             | 23,86     | 316                   | 98,8  | 286                     | 90,5 | 35,17             | 24,05     |
| 108 hours | No    | 313                        | 98,7  | 257                     | 82,1 | 38,70             | 23,23     | 312                   | 97,5  | 250                     | 80,1 | 38,69             | 24,20     |
| 120 hours | No    | 313                        | 98,7  | 286                     | 91,4 | 40,01             | 23,50     | 311                   | 97,2  | 273                     | 87,8 | 40,02             | 23,91     |
| 132 hours | No    | 313                        | 98,7  | 257                     | 82,1 | 42,14             | 23,12     | 311                   | 97,2  | 241                     | 77,5 | 42,52             | 23,60     |
| 144 hours | No    | 313                        | 98,7  | 273                     | 87,2 | 42,62             | 23,91     | 311                   | 97,2  | 270                     | 86,8 | 42,71             | 24,11     |
| 156 hours | No    | 312                        | 98,4  | 251                     | 80,4 | 43,34             | 23,72     | 311                   | 97,2  | 250                     | 80,4 | 44,30             | 24,38     |
| 168 hours | No    | 312                        | 98,4  | 273                     | 87,5 | 43,50             | 23,45     | 312                   | 97,5  | 274                     | 87,8 | 44,52             | 24,00     |
| 180 hours | No    | 311                        | 98,1  | 254                     | 81,7 | 45,15             | 24,44     | 311                   | 97,2  | 253                     | 81,4 | 46,63             | 23,47     |
| 192 hours | No    | 311                        | 98,1  | 269                     | 86,5 | 44,54             | 23,94     | 311                   | 97,2  | 267                     | 85,9 | 46,13             | 23,96     |
| 204 hours | No    | 311                        | 98,1  | 140                     | 45,0 | 45,17             | 25,02     | 311                   | 97,2  | 152                     | 48,9 | 48,53             | 24,63     |
| 216 hours | No    | 311                        | 98,1  | 145                     | 46,6 | 47,15             | 23,10     | 311                   | 97,2  | 147                     | 47,3 | 45,13             | 24,27     |
| 240 hours | No    | 312                        | 98,4  | 279                     | 89,4 | 46,67             | 23,95     | 311                   | 97,2  | 280                     | 90,0 | 48,78             | 23,80     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|                               |         | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-------------------------------|---------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|                               |         | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name                          | Level   | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 264 hours                     | No      | 309                        | 97,5  | 282                     | 91,3 | 48,19             | 23,48     | 310                   | 96,9  | 275                     | 88,7 | 48,76             | 23,53     |
| 288 hours                     | No      | 309                        | 97,5  | 279                     | 90,3 | 48,49             | 23,59     | 310                   | 96,9  | 276                     | 89,0 | 49,51             | 24,04     |
| 312 hours                     | No      | 309                        | 97,5  | 279                     | 90,3 | 49,97             | 23,96     | 309                   | 96,6  | 280                     | 90,6 | 50,46             | 23,87     |
| 336 hours                     | No      | 308                        | 97,2  | 273                     | 88,6 | 50,96             | 22,59     | 309                   | 96,6  | 276                     | 89,3 | 52,49             | 23,08     |
| 360 hours                     | No      | 307                        | 96,8  | 277                     | 90,2 | 51,72             | 23,38     | 309                   | 96,6  | 272                     | 88,0 | 52,99             | 23,85     |
| 384 hours                     | No      | 305                        | 96,2  | 268                     | 87,9 | 51,69             | 23,59     | 309                   | 96,6  | 273                     | 88,3 | 53,75             | 22,91     |
| 408 hours                     | No      | 305                        | 96,2  | 265                     | 86,9 | 53,47             | 22,55     | 309                   | 96,6  | 266                     | 86,1 | 53,97             | 23,28     |
| 432 hours                     | No      | 304                        | 95,9  | 272                     | 89,5 | 52,92             | 23,54     | 308                   | 96,3  | 269                     | 87,3 | 54,56             | 22,57     |
| 456 hours                     | No      | 268                        | 84,5  | 239                     | 89,2 | 54,11             | 23,72     | 275                   | 85,9  | 237                     | 86,2 | 55,54             | 22,74     |
| 480 hours                     | No      | 241                        | 76,0  | 213                     | 88,4 | 53,43             | 24,85     | 252                   | 78,8  | 214                     | 84,9 | 56,00             | 22,93     |
| 504 hours                     | No      | 210                        | 66,2  | 187                     | 89,0 | 54,64             | 23,41     | 212                   | 66,3  | 183                     | 86,3 | 56,01             | 23,12     |
| 528 hours                     | No      | 98                         | 30,9  | 74                      | 75,5 | 57,08             | 24,33     | 114                   | 35,6  | 94                      | 82,5 | 58,80             | 20,20     |
|                               |         |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Meals before and after dosing |         |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                      | Missing | 51                         | 100,0 | 48                      | 94,1 | 0,00              | 0,00      | 44                    | 100,0 | 43                      | 97,7 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                      | Missing | 51                         | 100,0 | 36                      | 70,6 | 8,03              | 18,22     | 44                    | 100,0 | 34                      | 77,3 | 6,00              | 21,63     |
| 24 hours                      | Missing | 51                         | 100,0 | 43                      | 84,3 | 18,30             | 21,38     | 44                    | 100,0 | 41                      | 93,2 | 10,95             | 19,49     |
| 36 hours                      | Missing | 50                         | 98,0  | 35                      | 70,0 | 19,51             | 23,11     | 43                    | 97,7  | 33                      | 76,7 | 17,73             | 23,47     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |         | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|---------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |         | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level   | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 48 hours  | Missing | 50                         | 98,0 | 42                      | 84,0 | 26,17             | 22,41     | 43                    | 97,7 | 40                      | 93,0 | 20,58             | 25,46     |
| 60 hours  | Missing | 50                         | 98,0 | 38                      | 76,0 | 31,05             | 23,25     | 43                    | 97,7 | 33                      | 76,7 | 23,21             | 25,07     |
| 72 hours  | Missing | 50                         | 98,0 | 43                      | 86,0 | 32,93             | 21,56     | 43                    | 97,7 | 40                      | 93,0 | 29,63             | 26,06     |
| 84 hours  | Missing | 50                         | 98,0 | 41                      | 82,0 | 38,90             | 22,53     | 43                    | 97,7 | 33                      | 76,7 | 30,64             | 28,66     |
| 96 hours  | Missing | 50                         | 98,0 | 43                      | 86,0 | 39,88             | 23,43     | 43                    | 97,7 | 39                      | 90,7 | 28,54             | 26,74     |
| 108 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 40                      | 80,0 | 44,40             | 22,72     | 43                    | 97,7 | 35                      | 81,4 | 34,91             | 27,82     |
| 120 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 43                      | 86,0 | 44,12             | 21,97     | 43                    | 97,7 | 38                      | 88,4 | 36,08             | 28,42     |
| 132 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 43                      | 86,0 | 46,37             | 23,13     | 43                    | 97,7 | 36                      | 83,7 | 38,94             | 29,50     |
| 144 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 41                      | 82,0 | 45,98             | 23,13     | 43                    | 97,7 | 36                      | 83,7 | 38,94             | 30,58     |
| 156 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 37                      | 74,0 | 48,24             | 24,44     | 43                    | 97,7 | 38                      | 88,4 | 38,82             | 29,69     |
| 168 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 41                      | 82,0 | 45,93             | 22,16     | 43                    | 97,7 | 38                      | 88,4 | 41,50             | 27,29     |
| 180 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 38                      | 76,0 | 51,08             | 23,00     | 42                    | 95,5 | 34                      | 81,0 | 41,47             | 26,23     |
| 192 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 42                      | 84,0 | 44,90             | 24,01     | 42                    | 95,5 | 37                      | 88,1 | 43,46             | 28,02     |
| 204 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 26                      | 52,0 | 53,58             | 25,64     | 42                    | 95,5 | 29                      | 69,0 | 44,21             | 29,56     |
| 216 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 22                      | 44,0 | 47,77             | 23,26     | 42                    | 95,5 | 14                      | 33,3 | 31,79             | 24,74     |
| 240 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 41                      | 82,0 | 50,32             | 23,49     | 42                    | 95,5 | 40                      | 95,2 | 44,70             | 27,61     |
| 264 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 43                      | 86,0 | 51,98             | 21,53     | 42                    | 95,5 | 36                      | 85,7 | 45,39             | 25,81     |
| 288 hours | Missing | 50                         | 98,0 | 46                      | 92,0 | 52,76             | 21,77     | 42                    | 95,5 | 37                      | 88,1 | 45,78             | 27,85     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours | Missing                           | 50                         | 98,0  | 43                      | 86,0 | 54,88             | 22,52     | 42                    | 95,5  | 36                      | 85,7 | 46,14             | 27,03     |
| 336 hours | Missing                           | 49                         | 96,1  | 45                      | 91,8 | 54,47             | 21,10     | 42                    | 95,5  | 37                      | 88,1 | 50,27             | 26,06     |
| 360 hours | Missing                           | 49                         | 96,1  | 41                      | 83,7 | 54,76             | 22,33     | 42                    | 95,5  | 33                      | 78,6 | 47,82             | 28,26     |
| 384 hours | Missing                           | 48                         | 94,1  | 40                      | 83,3 | 55,83             | 21,85     | 42                    | 95,5  | 37                      | 88,1 | 50,49             | 28,37     |
| 408 hours | Missing                           | 48                         | 94,1  | 40                      | 83,3 | 55,98             | 21,04     | 42                    | 95,5  | 35                      | 83,3 | 51,23             | 29,68     |
| 432 hours | Missing                           | 48                         | 94,1  | 42                      | 87,5 | 55,79             | 21,65     | 42                    | 95,5  | 34                      | 81,0 | 50,12             | 26,82     |
| 456 hours | Missing                           | 47                         | 92,2  | 41                      | 87,2 | 57,85             | 19,92     | 39                    | 88,6  | 33                      | 84,6 | 45,33             | 27,50     |
| 480 hours | Missing                           | 42                         | 82,4  | 36                      | 85,7 | 56,08             | 21,54     | 36                    | 81,8  | 29                      | 80,6 | 52,28             | 28,54     |
| 504 hours | Missing                           | 40                         | 78,4  | 35                      | 87,5 | 56,00             | 20,11     | 30                    | 68,2  | 25                      | 83,3 | 49,68             | 27,51     |
| 528 hours | Missing                           | 11                         | 21,6  | 10                      | 90,9 | 56,30             | 27,03     | 17                    | 38,6  | 12                      | 70,6 | 47,08             | 29,33     |
|           |                                   |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | Dosing < 2 hours from food intake | 140                        | 100,0 | 135                     | 96,4 | 0,00              | 0,00      | 138                   | 100,0 | 135                     | 97,8 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Dosing < 2 hours from food intake | 140                        | 100,0 | 100                     | 71,4 | 2,71              | 14,65     | 138                   | 100,0 | 105                     | 76,1 | 5,47              | 19,30     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|          |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|----------|-----------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|          |                                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name     | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 24 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 140                        | 100,0 | 126                     | 90,0 | 9,97              | 18,76     | 138                   | 100,0 | 127                     | 92,0 | 11,57             | 19,71     |
| 36 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 139                        | 99,3  | 111                     | 79,9 | 16,59             | 20,25     | 137                   | 99,3  | 106                     | 77,4 | 16,69             | 22,80     |
| 48 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 140                        | 100,0 | 129                     | 92,1 | 20,58             | 22,84     | 137                   | 99,3  | 131                     | 95,6 | 23,35             | 22,83     |
| 60 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 138                        | 98,6  | 109                     | 79,0 | 25,12             | 21,34     | 136                   | 98,6  | 114                     | 83,8 | 27,21             | 25,78     |
| 72 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9  | 127                     | 92,7 | 28,93             | 23,15     | 136                   | 98,6  | 124                     | 91,2 | 29,33             | 22,75     |
| 84 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9  | 112                     | 81,8 | 32,43             | 22,30     | 136                   | 98,6  | 109                     | 80,1 | 33,22             | 23,28     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 122                     | 89,1 | 33,48             | 23,52     | 136                   | 98,6 | 123                     | 90,4 | 34,20             | 24,31     |
| 108 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 119                     | 86,9 | 35,97             | 22,43     | 133                   | 96,4 | 111                     | 83,5 | 36,77             | 26,09     |
| 120 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 126                     | 92,0 | 36,04             | 23,84     | 133                   | 96,4 | 118                     | 88,7 | 38,96             | 23,77     |
| 132 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 111                     | 81,0 | 38,95             | 21,42     | 133                   | 96,4 | 106                     | 79,7 | 40,70             | 23,40     |
| 144 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 124                     | 90,5 | 40,37             | 22,71     | 133                   | 96,4 | 116                     | 87,2 | 40,91             | 22,27     |
| 156 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 114                     | 83,2 | 41,56             | 22,47     | 133                   | 96,4 | 111                     | 83,5 | 43,41             | 24,43     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 168 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 123                     | 89,8 | 42,36             | 21,81     | 134                   | 97,1 | 122                     | 91,0 | 42,60             | 22,51     |
| 180 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 113                     | 82,5 | 42,96             | 22,68     | 133                   | 96,4 | 110                     | 82,7 | 45,01             | 23,40     |
| 192 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 122                     | 89,1 | 43,10             | 23,01     | 133                   | 96,4 | 118                     | 88,7 | 45,17             | 22,84     |
| 204 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 57                      | 41,6 | 45,51             | 23,13     | 133                   | 96,4 | 68                      | 51,1 | 44,57             | 23,73     |
| 216 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 67                      | 48,9 | 44,00             | 23,72     | 133                   | 96,4 | 65                      | 48,9 | 43,97             | 24,81     |
| 240 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 137                        | 97,9 | 126                     | 92,0 | 45,94             | 22,77     | 133                   | 96,4 | 121                     | 91,0 | 46,15             | 23,62     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 264 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 136                        | 97,1 | 125                     | 91,9 | 46,66             | 22,69     | 132                   | 95,7 | 119                     | 90,2 | 46,82             | 22,82     |
| 288 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 136                        | 97,1 | 122                     | 89,7 | 47,76             | 22,48     | 132                   | 95,7 | 119                     | 90,2 | 47,23             | 23,53     |
| 312 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 136                        | 97,1 | 124                     | 91,2 | 48,90             | 22,66     | 132                   | 95,7 | 119                     | 90,2 | 48,68             | 23,49     |
| 336 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 136                        | 97,1 | 118                     | 86,8 | 49,37             | 23,60     | 132                   | 95,7 | 122                     | 92,4 | 50,67             | 23,19     |
| 360 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 135                        | 96,4 | 122                     | 90,4 | 51,64             | 23,14     | 132                   | 95,7 | 120                     | 90,9 | 51,13             | 24,25     |
| 384 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 134                        | 95,7 | 117                     | 87,3 | 50,93             | 22,07     | 132                   | 95,7 | 121                     | 91,7 | 51,71             | 22,73     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 408 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 134                        | 95,7 | 122                     | 91,0 | 53,30             | 22,16     | 132                   | 95,7 | 116                     | 87,9 | 52,10             | 22,06     |
| 432 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 133                        | 95,0 | 118                     | 88,7 | 53,84             | 22,21     | 131                   | 94,9 | 113                     | 86,3 | 53,27             | 21,23     |
| 456 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 118                        | 84,3 | 107                     | 90,7 | 54,26             | 21,54     | 116                   | 84,1 | 103                     | 88,8 | 55,63             | 22,53     |
| 480 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 105                        | 75,0 | 95                      | 90,5 | 54,49             | 22,32     | 106                   | 76,8 | 95                      | 89,6 | 54,36             | 23,34     |
| 504 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 90                         | 64,3 | 81                      | 90,0 | 54,60             | 22,50     | 88                    | 63,8 | 76                      | 86,4 | 56,71             | 21,77     |
| 528 hours | Dosing < 2 hours from food intake | 50                         | 35,7 | 39                      | 78,0 | 52,67             | 24,73     | 46                    | 33,3 | 39                      | 84,8 | 55,62             | 22,04     |
|           |                                   |                            |      |                         |      |                   |           |                       |      |                         |      |                   |           |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|          |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|----------|-----------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|          |                                   | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name     | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Baseline | Dosing > 4 hours from food intake | 85                         | 100,0 | 83                      | 97,6 | 0,00              | 0,00      | 109                   | 100,0 | 106                     | 97,2 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 85                         | 100,0 | 61                      | 71,8 | -1,21             | 16,54     | 109                   | 100,0 | 82                      | 75,2 | 7,70              | 17,31     |
| 24 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 85                         | 100,0 | 78                      | 91,8 | 10,22             | 21,12     | 109                   | 100,0 | 103                     | 94,5 | 16,47             | 17,43     |
| 36 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 84                         | 98,8  | 59                      | 70,2 | 17,34             | 21,36     | 107                   | 98,2  | 81                      | 75,7 | 21,89             | 21,37     |
| 48 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 84                         | 98,8  | 78                      | 92,9 | 26,00             | 18,96     | 106                   | 97,2  | 96                      | 90,6 | 26,60             | 23,52     |
| 60 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 84                         | 98,8  | 54                      | 64,3 | 29,26             | 20,00     | 106                   | 97,2  | 76                      | 71,7 | 31,26             | 23,53     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 72 hours  | Dosing > 4 hours from food intake | 84                         | 98,8 | 79                      | 94,0 | 30,65             | 23,62     | 106                   | 97,2 | 93                      | 87,7 | 33,02             | 23,93     |
| 84 hours  | Dosing > 4 hours from food intake | 84                         | 98,8 | 65                      | 77,4 | 30,38             | 22,54     | 106                   | 97,2 | 77                      | 72,6 | 34,92             | 24,39     |
| 96 hours  | Dosing > 4 hours from food intake | 84                         | 98,8 | 73                      | 86,9 | 37,38             | 24,51     | 106                   | 97,2 | 95                      | 89,6 | 37,75             | 25,45     |
| 108 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 61                      | 73,5 | 36,51             | 24,22     | 105                   | 96,3 | 80                      | 76,2 | 41,68             | 23,93     |
| 120 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 75                      | 90,4 | 41,29             | 23,12     | 104                   | 95,4 | 90                      | 86,5 | 42,16             | 24,16     |
| 132 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 64                      | 77,1 | 41,48             | 23,04     | 104                   | 95,4 | 78                      | 75,0 | 45,96             | 23,56     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 144 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 71                      | 85,5 | 44,03             | 24,14     | 104                   | 95,4 | 93                      | 89,4 | 45,45             | 24,67     |
| 156 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 65                      | 78,3 | 42,40             | 24,20     | 104                   | 95,4 | 81                      | 77,9 | 48,10             | 24,71     |
| 168 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 71                      | 85,5 | 44,97             | 23,18     | 104                   | 95,4 | 89                      | 85,6 | 47,87             | 25,65     |
| 180 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 63                      | 75,9 | 46,79             | 24,10     | 104                   | 95,4 | 80                      | 76,9 | 50,78             | 24,26     |
| 192 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 73                      | 88,0 | 47,04             | 22,93     | 104                   | 95,4 | 89                      | 85,6 | 48,36             | 24,65     |
| 204 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 44                      | 53,0 | 46,57             | 23,76     | 104                   | 95,4 | 42                      | 40,4 | 52,69             | 24,78     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 28                      | 33,7 | 55,36             | 20,72     | 104                   | 95,4 | 49                      | 47,1 | 51,94             | 24,78     |
| 240 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 83                         | 97,6 | 72                      | 86,7 | 49,19             | 23,56     | 104                   | 95,4 | 94                      | 90,4 | 52,41             | 24,25     |
| 264 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 73                      | 89,0 | 51,45             | 23,12     | 104                   | 95,4 | 91                      | 87,5 | 50,74             | 24,76     |
| 288 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 71                      | 86,6 | 51,39             | 23,10     | 104                   | 95,4 | 94                      | 90,4 | 52,18             | 24,95     |
| 312 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 72                      | 87,8 | 53,38             | 23,74     | 104                   | 95,4 | 93                      | 89,4 | 53,45             | 24,34     |
| 336 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 74                      | 90,2 | 53,69             | 22,22     | 104                   | 95,4 | 92                      | 88,5 | 54,91             | 23,48     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-----------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                                   | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                             | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 360 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 75                      | 91,5 | 53,27             | 23,09     | 104                   | 95,4 | 93                      | 89,4 | 55,59             | 22,21     |
| 384 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 70                      | 85,4 | 53,53             | 24,33     | 104                   | 95,4 | 89                      | 85,6 | 57,83             | 22,25     |
| 408 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 73                      | 89,0 | 54,67             | 23,13     | 104                   | 95,4 | 92                      | 88,5 | 57,99             | 23,14     |
| 432 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 82                         | 96,5 | 74                      | 90,2 | 55,54             | 23,51     | 102                   | 93,6 | 92                      | 90,2 | 57,49             | 22,73     |
| 456 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 71                         | 83,5 | 60                      | 84,5 | 57,35             | 24,45     | 91                    | 83,5 | 80                      | 87,9 | 58,13             | 21,77     |
| 480 hours | Dosing > 4 hours from food intake | 65                         | 76,5 | 54                      | 83,1 | 54,44             | 26,52     | 81                    | 74,3 | 71                      | 87,7 | 58,08             | 23,02     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 504 hours | Dosing > 4 hours from food intake        | 58                         | 68,2  | 49                      | 84,5 | 51,96             | 24,01     | 73                    | 67,0  | 62                      | 84,9 | 57,58             | 22,21     |
| 528 hours | Dosing > 4 hours from food intake        | 29                         | 34,1  | 20                      | 69,0 | 58,70             | 25,29     | 35                    | 32,1  | 29                      | 82,9 | 60,66             | 16,49     |
| Baseline  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 110                     | 98,2 | 0,00              | 0,00      | 98                    | 100,0 | 96                      | 98,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 91                      | 81,3 | 7,82              | 16,99     | 98                    | 100,0 | 77                      | 78,6 | 6,38              | 16,84     |
| 24 hours  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 103                     | 92,0 | 13,44             | 20,82     | 98                    | 100,0 | 92                      | 93,9 | 12,59             | 18,40     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|          |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|----------|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|          |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name     | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 88                      | 78,6 | 18,68             | 23,40     | 97                    | 99,0 | 74                      | 76,3 | 18,18             | 21,33     |
| 48 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 103                     | 92,0 | 22,47             | 22,55     | 96                    | 98,0 | 91                      | 94,8 | 22,60             | 21,03     |
| 60 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 88                      | 78,6 | 28,69             | 24,93     | 96                    | 98,0 | 80                      | 83,3 | 27,41             | 22,79     |
| 72 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 99                      | 88,4 | 28,82             | 22,64     | 96                    | 98,0 | 88                      | 91,7 | 30,14             | 21,95     |
| 84 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 93                      | 83,0 | 35,10             | 22,61     | 96                    | 98,0 | 74                      | 77,1 | 32,97             | 21,93     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 102                     | 91,1 | 33,79             | 22,88     | 96                    | 98,0 | 88                      | 91,7 | 35,66             | 22,51     |
| 108 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 93                      | 83,0 | 37,84             | 24,23     | 96                    | 98,0 | 80                      | 83,3 | 38,49             | 22,80     |
| 120 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 104                     | 92,9 | 38,49             | 23,68     | 96                    | 98,0 | 83                      | 86,5 | 39,13             | 24,05     |
| 132 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 95                      | 84,8 | 40,48             | 24,61     | 96                    | 98,0 | 74                      | 77,1 | 41,66             | 23,09     |
| 144 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112                        | 100,0 | 102                     | 91,1 | 39,70             | 24,42     | 96                    | 98,0 | 81                      | 84,4 | 42,09             | 24,60     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 111                        | 99,1 | 90                      | 81,1 | 41,98             | 24,34     | 96                    | 98,0 | 73                      | 76,0 | 42,56             | 22,82     |
| 168 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 111                        | 99,1 | 99                      | 89,2 | 40,51             | 24,76     | 95                    | 96,9 | 82                      | 86,3 | 42,85             | 23,28     |
| 180 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 96                      | 87,3 | 41,17             | 26,67     | 95                    | 96,9 | 79                      | 83,2 | 45,54             | 22,92     |
| 192 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 94                      | 85,5 | 41,74             | 25,54     | 95                    | 96,9 | 79                      | 83,2 | 45,18             | 24,40     |
| 204 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 39                      | 35,5 | 39,77             | 27,07     | 95                    | 96,9 | 47                      | 49,5 | 49,81             | 24,03     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 70                      | 63,6 | 43,70             | 24,19     | 95                    | 96,9 | 43                      | 45,3 | 43,84             | 22,68     |
| 240 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 111                        | 99,1 | 104                     | 93,7 | 43,33             | 25,42     | 95                    | 96,9 | 83                      | 87,4 | 49,63             | 23,44     |
| 264 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 105                     | 95,5 | 44,81             | 25,30     | 95                    | 96,9 | 86                      | 90,5 | 49,97             | 23,51     |
| 288 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 102                     | 92,7 | 44,27             | 25,43     | 96                    | 98,0 | 85                      | 88,5 | 51,08             | 23,71     |
| 312 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 103                     | 93,6 | 45,60             | 25,65     | 94                    | 95,9 | 86                      | 91,5 | 51,15             | 24,08     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\clinical\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 336 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 97                      | 88,2 | 46,65             | 24,06     | 94                    | 95,9 | 82                      | 87,2 | 52,17             | 24,00     |
| 360 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 100                     | 90,9 | 46,58             | 24,73     | 94                    | 95,9 | 81                      | 86,2 | 52,85             | 23,47     |
| 384 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 99                      | 90,0 | 48,03             | 24,87     | 94                    | 95,9 | 84                      | 89,4 | 53,69             | 22,47     |
| 408 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 98,2 | 95                      | 86,4 | 49,05             | 23,68     | 94                    | 95,9 | 79                      | 84,0 | 53,25             | 22,58     |
| 432 hours | Dosing within 2-4 hours from food intake | 109                        | 97,3 | 100                     | 91,7 | 47,47             | 24,76     | 94                    | 95,9 | 84                      | 89,4 | 54,21             | 23,36     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|                    |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|--------------------|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|                    |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name               | Level                                    | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 456 hours          | Dosing within 2-4 hours from food intake | 98                         | 87,5  | 88                      | 89,8 | 48,83             | 25,80     | 87                    | 88,8  | 74                      | 85,1 | 55,34             | 22,34     |
| 480 hours          | Dosing within 2-4 hours from food intake | 91                         | 81,3  | 83                      | 91,2 | 49,92             | 25,79     | 83                    | 84,7  | 68                      | 81,9 | 58,57             | 19,64     |
| 504 hours          | Dosing within 2-4 hours from food intake | 79                         | 70,5  | 70                      | 88,6 | 54,04             | 24,46     | 69                    | 70,4  | 59                      | 85,5 | 57,36             | 22,64     |
| 528 hours          | Dosing within 2-4 hours from food intake | 30                         | 26,8  | 23                      | 76,7 | 57,83             | 23,24     | 39                    | 39,8  | 35                      | 89,7 | 62,69             | 17,44     |
| Vaccination status |  |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline           | Yes                                      | 91                         | 100,0 | 90                      | 98,9 | 0,00              | 0,00      | 104                   | 100,0 | 99                      | 95,2 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 65                      | 71,4 | 6,97              | 16,84     | 104                   | 100,0 | 74                      | 71,2 | 4,77              | 15,15     |
| 24 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 83                      | 91,2 | 14,66             | 19,48     | 104                   | 100,0 | 93                      | 89,4 | 10,19             | 20,37     |
| 36 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 66                      | 72,5 | 20,35             | 19,93     | 104                   | 100,0 | 84                      | 80,8 | 17,56             | 22,18     |
| 48 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 86                      | 94,5 | 24,37             | 20,93     | 104                   | 100,0 | 94                      | 90,4 | 20,22             | 22,90     |
| 60 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 64                      | 70,3 | 30,25             | 22,84     | 103                   | 99,0  | 79                      | 76,7 | 25,71             | 24,64     |
| 72 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 82                      | 90,1 | 29,24             | 22,36     | 103                   | 99,0  | 92                      | 89,3 | 27,53             | 22,75     |
| 84 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 76                      | 83,5 | 34,68             | 22,73     | 103                   | 99,0  | 82                      | 79,6 | 32,22             | 24,63     |
| 96 hours  | Yes   | 91                         | 100,0 | 79                      | 86,8 | 32,95             | 24,04     | 103                   | 99,0  | 91                      | 88,3 | 33,92             | 24,54     |
| 108 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 77                      | 84,6 | 38,16             | 24,72     | 100                   | 96,2  | 79                      | 79,0 | 36,91             | 26,01     |
| 120 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 85                      | 93,4 | 37,96             | 24,01     | 99                    | 95,2  | 86                      | 86,9 | 37,65             | 24,51     |
| 132 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 80                      | 87,9 | 40,64             | 25,27     | 99                    | 95,2  | 79                      | 79,8 | 41,46             | 24,85     |
| 144 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 84                      | 92,3 | 40,88             | 24,13     | 99                    | 95,2  | 87                      | 87,9 | 39,64             | 25,27     |
| 156 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 73                      | 80,2 | 42,53             | 24,08     | 99                    | 95,2  | 81                      | 81,8 | 43,04             | 25,62     |
| 168 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 81                      | 89,0 | 41,31             | 23,55     | 99                    | 95,2  | 86                      | 86,9 | 42,84             | 24,94     |
| 180 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 74                      | 81,3 | 43,49             | 24,67     | 99                    | 95,2  | 82                      | 82,8 | 44,16             | 24,93     |
| 192 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 85                      | 93,4 | 43,12             | 23,34     | 99                    | 95,2  | 87                      | 87,9 | 43,47             | 25,99     |
| 204 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 34                      | 37,4 | 36,24             | 25,27     | 99                    | 95,2  | 50                      | 50,5 | 46,08             | 26,72     |
| 216 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 51                      | 56,0 | 49,27             | 22,97     | 99                    | 95,2  | 51                      | 51,5 | 43,65             | 23,85     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours | Yes   | 91                         | 100,0 | 83                      | 91,2 | 44,12             | 24,30     | 99                    | 95,2  | 89                      | 89,9 | 47,72             | 25,29     |
| 264 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 81                      | 90,0 | 46,90             | 24,34     | 98                    | 94,2  | 89                      | 90,8 | 47,15             | 24,74     |
| 288 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 83                      | 92,2 | 46,54             | 23,33     | 98                    | 94,2  | 86                      | 87,8 | 48,49             | 24,65     |
| 312 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 83                      | 92,2 | 49,30             | 23,82     | 98                    | 94,2  | 85                      | 86,7 | 48,28             | 24,80     |
| 336 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 81                      | 90,0 | 49,77             | 22,70     | 98                    | 94,2  | 85                      | 86,7 | 50,65             | 24,67     |
| 360 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 82                      | 91,1 | 50,11             | 23,76     | 98                    | 94,2  | 85                      | 86,7 | 49,85             | 25,67     |
| 384 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 84                      | 93,3 | 49,99             | 24,16     | 98                    | 94,2  | 87                      | 88,8 | 50,67             | 24,69     |
| 408 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 82                      | 91,1 | 50,88             | 23,07     | 98                    | 94,2  | 87                      | 88,8 | 51,44             | 25,05     |
| 432 hours | Yes   | 90                         | 98,9  | 83                      | 92,2 | 50,55             | 24,05     | 98                    | 94,2  | 86                      | 87,8 | 51,58             | 23,77     |
| 456 hours | Yes   | 80                         | 87,9  | 74                      | 92,5 | 50,89             | 25,02     | 86                    | 82,7  | 72                      | 83,7 | 51,24             | 23,48     |
| 480 hours | Yes   | 75                         | 82,4  | 67                      | 89,3 | 51,21             | 25,80     | 79                    | 76,0  | 65                      | 82,3 | 55,12             | 23,92     |
| 504 hours | Yes   | 67                         | 73,6  | 60                      | 89,6 | 52,22             | 25,31     | 66                    | 63,5  | 54                      | 81,8 | 58,17             | 22,81     |
| 528 hours | Yes   | 30                         | 33,0  | 26                      | 86,7 | 54,00             | 24,64     | 33                    | 31,7  | 25                      | 75,8 | 61,88             | 21,05     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 297                        | 100,0 | 286                     | 96,3 | 0,00              | 0,00      | 285                   | 100,0 | 281                     | 98,6 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 297                        | 100,0 | 223                     | 75,1 | 3,34              | 16,47     | 285                   | 100,0 | 224                     | 78,6 | 6,91              | 19,32     |
| 24 hours  | No    | 297                        | 100,0 | 267                     | 89,9 | 11,26             | 20,58     | 285                   | 100,0 | 270                     | 94,7 | 14,17             | 18,12     |
| 36 hours  | No    | 294                        | 99,0  | 227                     | 77,2 | 16,95             | 22,19     | 280                   | 98,2  | 210                     | 75,0 | 19,03             | 22,13     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 48 hours  | No    | 295                        | 99,3 | 266                     | 90,2 | 22,56             | 22,26     | 278                   | 97,5 | 264                     | 95,0 | 24,97             | 22,77     |
| 60 hours  | No    | 293                        | 98,7 | 225                     | 76,8 | 27,05             | 22,40     | 278                   | 97,5 | 224                     | 80,6 | 28,60             | 24,29     |
| 72 hours  | No    | 292                        | 98,3 | 266                     | 91,1 | 29,95             | 23,07     | 278                   | 97,5 | 253                     | 91,0 | 31,67             | 23,34     |
| 84 hours  | No    | 292                        | 98,3 | 235                     | 80,5 | 33,32             | 22,49     | 278                   | 97,5 | 211                     | 75,9 | 33,74             | 23,53     |
| 96 hours  | No    | 292                        | 98,3 | 261                     | 89,4 | 35,91             | 23,40     | 278                   | 97,5 | 254                     | 91,4 | 35,26             | 24,54     |
| 108 hours | No    | 291                        | 98,0 | 236                     | 81,1 | 37,56             | 23,01     | 277                   | 97,2 | 227                     | 81,9 | 38,77             | 24,54     |
| 120 hours | No    | 291                        | 98,0 | 263                     | 90,4 | 39,21             | 23,34     | 277                   | 97,2 | 243                     | 87,7 | 40,21             | 24,48     |
| 132 hours | No    | 291                        | 98,0 | 233                     | 80,1 | 41,06             | 22,23     | 277                   | 97,2 | 215                     | 77,6 | 42,37             | 23,99     |
| 144 hours | No    | 291                        | 98,0 | 254                     | 87,3 | 41,86             | 23,46     | 277                   | 97,2 | 239                     | 86,3 | 43,24             | 24,25     |
| 156 hours | No    | 290                        | 97,6 | 233                     | 80,3 | 42,71             | 23,52     | 277                   | 97,2 | 222                     | 80,1 | 44,19             | 24,68     |
| 168 hours | No    | 290                        | 97,6 | 253                     | 87,2 | 43,28             | 22,89     | 277                   | 97,2 | 245                     | 88,4 | 44,34             | 23,92     |
| 180 hours | No    | 289                        | 97,3 | 236                     | 81,7 | 44,39             | 24,37     | 275                   | 96,5 | 221                     | 80,4 | 47,06             | 23,52     |
| 192 hours | No    | 289                        | 97,3 | 246                     | 85,1 | 44,05             | 24,05     | 275                   | 96,5 | 236                     | 85,8 | 46,73             | 23,64     |
| 204 hours | No    | 289                        | 97,3 | 132                     | 45,7 | 48,14             | 24,19     | 275                   | 96,5 | 136                     | 49,5 | 48,26             | 24,50     |
| 216 hours | No    | 289                        | 97,3 | 136                     | 47,1 | 44,82             | 23,80     | 275                   | 96,5 | 120                     | 43,6 | 45,89             | 25,06     |
| 240 hours | No    | 290                        | 97,6 | 260                     | 89,7 | 47,07             | 23,75     | 275                   | 96,5 | 249                     | 90,5 | 48,88             | 24,00     |
| 264 hours | No    | 288                        | 97,0 | 265                     | 92,0 | 48,04             | 23,33     | 275                   | 96,5 | 243                     | 88,4 | 49,07             | 23,54     |
| 288 hours | No    | 288                        | 97,0 | 258                     | 89,6 | 48,67             | 23,63     | 276                   | 96,8 | 249                     | 90,2 | 49,76             | 24,48     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|--|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|  |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name   | Level  | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 312 hours                                      | No   | 288                        | 97,0  | 259                     | 89,9 | 49,69             | 24,03     | 274                   | 96,1  | 249                     | 90,9 | 51,08             | 24,12     |
| 336 hours                                      | No   | 287                        | 96,6  | 253                     | 88,2 | 50,37             | 23,41     | 274                   | 96,1  | 248                     | 90,5 | 52,69             | 23,47     |
| 360 hours                                      | No   | 286                        | 96,3  | 256                     | 89,5 | 51,13             | 23,59     | 274                   | 96,1  | 242                     | 88,3 | 53,42             | 23,28     |
| 384 hours                                      | No   | 284                        | 95,6  | 242                     | 85,2 | 51,63             | 23,24     | 274                   | 96,1  | 244                     | 89,1 | 54,81             | 22,71     |
| 408 hours                                      | No   | 284                        | 95,6  | 248                     | 87,3 | 53,31             | 22,63     | 274                   | 96,1  | 235                     | 85,8 | 54,91             | 22,82     |
| 432 hours                                      | No   | 282                        | 94,9  | 251                     | 89,0 | 53,22             | 23,15     | 271                   | 95,1  | 237                     | 87,5 | 55,40             | 22,48     |
| 456 hours                                      | No   | 254                        | 85,5  | 222                     | 87,4 | 54,73             | 22,85     | 247                   | 86,7  | 218                     | 88,3 | 56,34             | 22,84     |
| 480 hours                                      | No   | 228                        | 76,8  | 201                     | 88,2 | 53,97             | 23,66     | 227                   | 79,6  | 198                     | 87,2 | 56,59             | 22,71     |
| 504 hours                                      | No   | 200                        | 67,3  | 175                     | 87,5 | 54,74             | 22,17     | 194                   | 68,1  | 168                     | 86,6 | 55,74             | 22,82     |
| 528 hours                                      | No   | 90                         | 30,3  | 66                      | 73,3 | 56,32             | 24,56     | 104                   | 36,5  | 90                      | 86,5 | 57,11             | 20,51     |
| >= 65 years of age and other high-risk factors |  |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                                       | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79                         | 100,0 | 76                      | 96,2 | 0,00              | 0,00      | 70                    | 100,0 | 69                      | 98,6 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|          |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|----------|--|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|          |  | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name     | Level  | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79                         | 100,0 | 54                      | 68,4 | 7,59              | 15,04     | 70                    | 100,0 | 52                      | 74,3 | 3,52              | 17,56     |
| 24 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79                         | 100,0 | 69                      | 87,3 | 11,04             | 21,21     | 70                    | 100,0 | 65                      | 92,9 | 10,37             | 21,72     |
| 36 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5  | 55                      | 71,4 | 15,85             | 21,33     | 69                    | 98,6  | 56                      | 81,2 | 15,64             | 24,33     |
| 48 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 78                         | 98,7  | 69                      | 88,5 | 18,81             | 19,98     | 69                    | 98,6  | 65                      | 94,2 | 18,72             | 24,39     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|          |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|          |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name     | Level  | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 60 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 54                      | 70,1 | 23,04             | 21,91     | 68                    | 97,1 | 54                      | 79,4 | 23,20             | 26,70     |
| 72 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 68                      | 88,3 | 24,13             | 20,79     | 68                    | 97,1 | 64                      | 94,1 | 26,17             | 24,45     |
| 84 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 60                      | 77,9 | 29,92             | 20,56     | 68                    | 97,1 | 55                      | 80,9 | 28,24             | 25,12     |
| 96 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 68                      | 88,3 | 28,93             | 23,81     | 68                    | 97,1 | 65                      | 95,6 | 30,15             | 25,52     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 108 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 57                      | 74,0 | 30,56             | 22,46     | 67                    | 95,7 | 51                      | 76,1 | 31,55             | 27,43     |
| 120 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 71                      | 92,2 | 32,38             | 22,43     | 66                    | 94,3 | 62                      | 93,9 | 32,32             | 25,73     |
| 132 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 64                      | 83,1 | 33,69             | 22,10     | 66                    | 94,3 | 55                      | 83,3 | 32,87             | 25,79     |
| 144 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 69                      | 89,6 | 35,23             | 23,46     | 66                    | 94,3 | 61                      | 92,4 | 34,38             | 25,25     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 53                      | 68,8 | 34,55             | 22,44     | 66                    | 94,3 | 49                      | 74,2 | 35,45             | 25,58     |
| 168 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 67                      | 87,0 | 35,13             | 23,48     | 67                    | 95,7 | 63                      | 94,0 | 35,68             | 25,64     |
| 180 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 53                      | 69,7 | 34,06             | 25,24     | 66                    | 94,3 | 54                      | 81,8 | 37,28             | 26,61     |
| 192 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 69                      | 90,8 | 37,17             | 23,82     | 66                    | 94,3 | 61                      | 92,4 | 36,34             | 25,18     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 204 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 27                      | 35,5 | 33,74             | 24,21     | 66                    | 94,3 | 31                      | 47,0 | 41,32             | 25,26     |
| 216 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 43                      | 56,6 | 39,91             | 23,71     | 66                    | 94,3 | 32                      | 48,5 | 34,09             | 25,95     |
| 240 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 97,5 | 67                      | 87,0 | 37,78             | 23,64     | 66                    | 94,3 | 62                      | 93,9 | 37,73             | 25,91     |
| 264 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 69                      | 90,8 | 40,13             | 23,76     | 66                    | 94,3 | 60                      | 90,9 | 39,60             | 25,64     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 65                      | 85,5 | 40,69             | 23,94     | 66                    | 94,3 | 60                      | 90,9 | 39,62             | 25,53     |
| 312 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 66                      | 86,8 | 41,65             | 22,63     | 66                    | 94,3 | 62                      | 93,9 | 40,40             | 24,78     |
| 336 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 65                      | 85,5 | 45,89             | 21,21     | 66                    | 94,3 | 62                      | 93,9 | 41,42             | 25,14     |
| 360 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 66                      | 86,8 | 45,29             | 22,42     | 66                    | 94,3 | 61                      | 92,4 | 42,72             | 24,43     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 384 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 67                      | 88,2 | 44,52             | 23,53     | 66                    | 94,3 | 60                      | 90,9 | 43,58             | 24,42     |
| 408 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 67                      | 88,2 | 45,90             | 21,99     | 66                    | 94,3 | 59                      | 89,4 | 44,19             | 24,29     |
| 432 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 96,2 | 68                      | 89,5 | 45,32             | 22,47     | 66                    | 94,3 | 59                      | 89,4 | 46,73             | 22,78     |
| 456 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 72                         | 91,1 | 65                      | 90,3 | 48,32             | 22,38     | 56                    | 80,0 | 47                      | 83,9 | 47,36             | 22,56     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|--|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |  | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level  | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 480 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 63                         | 79,7  | 54                      | 85,7  | 47,00             | 23,52     | 52                    | 74,3  | 43                      | 82,7 | 46,33             | 24,42     |
| 504 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 57                         | 72,2  | 47                      | 82,5  | 46,36             | 23,34     | 44                    | 62,9  | 36                      | 81,8 | 49,33             | 24,64     |
| 528 hours | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 22                         | 27,8  | 12                      | 54,5  | 49,50             | 20,44     | 17                    | 24,3  | 12                      | 70,6 | 60,67             | 26,10     |
| Baseline  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34                         | 100,0 | 34                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 33                    | 100,0 | 32                      | 97,0 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|          |                               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|----------|-------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|          |                               | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name     | Level                         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 22                      | 64,7 | 1,86              | 16,28     | 33                    | 100,0 | 17                      | 51,5 | 8,88              | 29,41     |
| 24 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 32                      | 94,1 | 11,38             | 17,41     | 33                    | 100,0 | 30                      | 90,9 | 12,63             | 23,27     |
| 36 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 25                      | 73,5 | 13,92             | 20,36     | 32                    | 97,0  | 19                      | 59,4 | 10,68             | 25,12     |
| 48 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 32                      | 94,1 | 24,06             | 19,56     | 32                    | 97,0  | 30                      | 93,8 | 18,10             | 23,85     |
| 60 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 27                      | 79,4 | 24,70             | 19,92     | 32                    | 97,0  | 26                      | 81,3 | 26,00             | 26,94     |
| 72 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 33                      | 97,1 | 29,76             | 21,24     | 32                    | 97,0  | 28                      | 87,5 | 24,21             | 23,83     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |                               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 84 hours  | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 26                      | 76,5  | 30,19             | 22,46     | 32                    | 97,0 | 25                      | 78,1 | 27,12             | 25,82     |
| 96 hours  | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 34                      | 100,0 | 32,71             | 21,81     | 32                    | 97,0 | 27                      | 84,4 | 30,96             | 25,49     |
| 108 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 25                      | 73,5  | 31,52             | 23,34     | 32                    | 97,0 | 25                      | 78,1 | 35,32             | 23,54     |
| 120 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 31                      | 91,2  | 38,10             | 20,47     | 32                    | 97,0 | 28                      | 87,5 | 33,93             | 24,25     |
| 132 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 29                      | 85,3  | 34,97             | 23,27     | 32                    | 97,0 | 25                      | 78,1 | 33,92             | 23,81     |
| 144 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 33                      | 97,1  | 35,06             | 24,46     | 32                    | 97,0 | 27                      | 84,4 | 37,59             | 26,31     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |                               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                               | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 27                      | 79,4 | 34,22             | 23,37     | 32                    | 97,0 | 25                      | 78,1 | 36,52             | 26,61     |
| 168 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 31                      | 91,2 | 39,55             | 23,00     | 32                    | 97,0 | 30                      | 93,8 | 38,27             | 22,30     |
| 180 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 29                      | 85,3 | 38,52             | 24,35     | 31                    | 93,9 | 25                      | 80,6 | 41,80             | 22,51     |
| 192 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 29                      | 85,3 | 40,41             | 24,18     | 31                    | 93,9 | 28                      | 90,3 | 38,14             | 23,26     |
| 204 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 15                      | 44,1 | 45,73             | 22,48     | 31                    | 93,9 | 17                      | 54,8 | 35,82             | 27,04     |
| 216 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 17                      | 50,0 | 41,35             | 18,76     | 31                    | 93,9 | 15                      | 48,4 | 43,67             | 19,76     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                               | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 100,0 | 33                      | 97,1  | 41,36             | 24,80     | 31                    | 93,9 | 29                      | 93,5 | 40,59             | 24,31     |
| 264 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1  | 33                      | 100,0 | 43,06             | 23,43     | 30                    | 90,9 | 28                      | 93,3 | 40,61             | 23,76     |
| 288 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1  | 31                      | 93,9  | 45,39             | 23,93     | 30                    | 90,9 | 27                      | 90,0 | 41,81             | 24,50     |
| 312 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1  | 30                      | 90,9  | 46,63             | 24,64     | 30                    | 90,9 | 28                      | 93,3 | 44,86             | 23,07     |
| 336 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1  | 30                      | 90,9  | 47,40             | 22,03     | 30                    | 90,9 | 28                      | 93,3 | 43,71             | 24,02     |
| 360 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1  | 31                      | 93,9  | 47,13             | 24,01     | 30                    | 90,9 | 27                      | 90,0 | 42,59             | 23,67     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                               | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------------------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                               | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                         | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 384 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1 | 31                      | 93,9 | 45,52             | 24,01     | 30                    | 90,9 | 28                      | 93,3 | 43,86             | 24,24     |
| 408 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1 | 31                      | 93,9 | 47,32             | 23,82     | 30                    | 90,9 | 28                      | 93,3 | 45,07             | 24,70     |
| 432 hours | Only age factor (>= 65 years) | 33                         | 97,1 | 30                      | 90,9 | 47,37             | 23,78     | 30                    | 90,9 | 28                      | 93,3 | 47,71             | 23,44     |
| 456 hours | Only age factor (>= 65 years) | 27                         | 79,4 | 25                      | 92,6 | 43,52             | 25,05     | 26                    | 78,8 | 22                      | 84,6 | 47,77             | 26,97     |
| 480 hours | Only age factor (>= 65 years) | 26                         | 76,5 | 25                      | 96,2 | 43,56             | 25,43     | 25                    | 75,8 | 22                      | 88,0 | 50,00             | 26,52     |
| 504 hours | Only age factor (>= 65 years) | 22                         | 64,7 | 20                      | 90,9 | 46,65             | 22,46     | 22                    | 66,7 | 21                      | 95,5 | 48,14             | 24,11     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |                               | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |                               | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level                         | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 528 hours | Only age factor (>= 65 years) | 9                          | 26,5  | 8                       | 88,9 | 43,50             | 33,10     | 10                    | 30,3  | 9                       | 90,0 | 46,56             | 21,26     |
| Baseline  | Other                         | 275                        | 100,0 | 266                     | 96,7 | 0,00              | 0,00      | 286                   | 100,0 | 279                     | 97,6 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Other                         | 275                        | 100,0 | 212                     | 77,1 | 3,52              | 16,95     | 286                   | 100,0 | 229                     | 80,1 | 6,84              | 17,53     |
| 24 hours  | Other                         | 275                        | 100,0 | 249                     | 90,5 | 12,44             | 20,51     | 286                   | 100,0 | 268                     | 93,7 | 13,88             | 17,42     |
| 36 hours  | Other                         | 274                        | 99,6  | 213                     | 77,7 | 18,64             | 21,98     | 283                   | 99,0  | 219                     | 77,4 | 20,06             | 21,12     |
| 48 hours  | Other                         | 274                        | 99,6  | 251                     | 91,6 | 24,02             | 22,65     | 281                   | 98,3  | 263                     | 93,6 | 25,60             | 22,16     |
| 60 hours  | Other                         | 273                        | 99,3  | 208                     | 76,2 | 29,38             | 22,85     | 281                   | 98,3  | 223                     | 79,4 | 29,18             | 23,43     |
| 72 hours  | Other                         | 272                        | 98,9  | 247                     | 90,8 | 31,34             | 23,46     | 281                   | 98,3  | 253                     | 90,0 | 32,38             | 22,66     |
| 84 hours  | Other                         | 272                        | 98,9  | 225                     | 82,7 | 35,05             | 22,96     | 281                   | 98,3  | 213                     | 75,8 | 35,35             | 23,01     |
| 96 hours  | Other                         | 272                        | 98,9  | 238                     | 87,5 | 37,38             | 23,45     | 281                   | 98,3  | 253                     | 90,0 | 36,55             | 24,04     |
| 108 hours | Other                         | 271                        | 98,5  | 231                     | 85,2 | 40,14             | 23,25     | 278                   | 97,2  | 230                     | 82,7 | 40,10             | 24,26     |
| 120 hours | Other                         | 271                        | 98,5  | 246                     | 90,8 | 40,89             | 23,86     | 278                   | 97,2  | 239                     | 86,0 | 42,08             | 23,78     |
| 132 hours | Other                         | 271                        | 98,5  | 220                     | 81,2 | 43,86             | 22,70     | 278                   | 97,2  | 214                     | 77,0 | 45,46             | 23,04     |
| 144 hours | Other                         | 271                        | 98,5  | 236                     | 87,1 | 44,40             | 23,07     | 278                   | 97,2  | 238                     | 85,6 | 44,84             | 23,74     |
| 156 hours | Other                         | 270                        | 98,2  | 226                     | 83,7 | 45,58             | 23,32     | 278                   | 97,2  | 229                     | 82,4 | 46,49             | 24,10     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 168 hours | Other | 270                        | 98,2 | 236                     | 87,4 | 45,41             | 22,46     | 277                   | 96,9 | 238                     | 85,9 | 46,86             | 23,43     |
| 180 hours | Other | 270                        | 98,2 | 228                     | 84,4 | 47,25             | 23,54     | 277                   | 96,9 | 224                     | 80,9 | 48,94             | 22,84     |
| 192 hours | Other | 270                        | 98,2 | 233                     | 86,3 | 46,20             | 23,47     | 277                   | 96,9 | 234                     | 84,5 | 49,26             | 23,40     |
| 204 hours | Other | 270                        | 98,2 | 124                     | 45,9 | 48,31             | 24,61     | 277                   | 96,9 | 138                     | 49,8 | 50,56             | 24,25     |
| 216 hours | Other | 270                        | 98,2 | 127                     | 47,0 | 48,73             | 23,81     | 277                   | 96,9 | 124                     | 44,8 | 48,28             | 24,17     |
| 240 hours | Other | 270                        | 98,2 | 243                     | 90,0 | 49,40             | 23,22     | 277                   | 96,9 | 247                     | 89,2 | 52,23             | 22,92     |
| 264 hours | Other | 269                        | 97,8 | 244                     | 90,7 | 50,57             | 23,00     | 277                   | 96,9 | 244                     | 88,1 | 51,67             | 22,70     |
| 288 hours | Other | 269                        | 97,8 | 245                     | 91,1 | 50,48             | 23,03     | 278                   | 97,2 | 248                     | 89,2 | 52,64             | 23,50     |
| 312 hours | Other | 269                        | 97,8 | 246                     | 91,4 | 52,09             | 23,79     | 276                   | 96,5 | 244                     | 88,4 | 53,54             | 23,58     |
| 336 hours | Other | 268                        | 97,5 | 239                     | 89,2 | 51,76             | 23,78     | 276                   | 96,5 | 243                     | 88,0 | 55,88             | 22,34     |
| 360 hours | Other | 267                        | 97,1 | 241                     | 90,3 | 52,90             | 23,65     | 276                   | 96,5 | 239                     | 86,6 | 56,10             | 22,90     |
| 384 hours | Other | 265                        | 96,4 | 228                     | 86,0 | 53,95             | 22,92     | 276                   | 96,5 | 243                     | 88,0 | 57,36             | 21,86     |
| 408 hours | Other | 265                        | 96,4 | 232                     | 87,5 | 55,39             | 22,34     | 276                   | 96,5 | 235                     | 85,1 | 57,49             | 22,18     |
| 432 hours | Other | 263                        | 95,6 | 236                     | 89,7 | 55,30             | 23,11     | 273                   | 95,5 | 236                     | 86,4 | 57,09             | 22,30     |
| 456 hours | Other | 235                        | 85,5 | 206                     | 87,7 | 56,73             | 22,99     | 251                   | 87,8 | 221                     | 88,0 | 57,44             | 22,34     |
| 480 hours | Other | 214                        | 77,8 | 189                     | 88,3 | 56,36             | 23,65     | 229                   | 80,1 | 198                     | 86,5 | 59,07             | 21,60     |
| 504 hours | Other | 188                        | 68,4 | 168                     | 89,4 | 57,14             | 22,35     | 194                   | 67,8 | 165                     | 85,1 | 58,90             | 21,76     |
| 528 hours | Other | 89                         | 32,4 | 72                      | 80,9 | 58,04             | 23,79     | 110                   | 38,5 | 94                      | 85,5 | 58,94             | 19,69     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|   |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|---|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|   |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name  | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | Yes   | 151                        | 100,0 | 148                     | 98,0 | 0,00              | 0,00      | 148                   | 100,0 | 145                     | 98,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Yes   | 151                        | 100,0 | 118                     | 78,1 | 5,11              | 15,63     | 148                   | 100,0 | 117                     | 79,1 | 4,51              | 18,20     |
| 24 hours  | Yes   | 151                        | 100,0 | 136                     | 90,1 | 13,13             | 18,48     | 148                   | 100,0 | 140                     | 94,6 | 11,09             | 19,06     |
| 36 hours  | Yes   | 149                        | 98,7  | 111                     | 74,5 | 20,08             | 19,35     | 146                   | 98,6  | 112                     | 76,7 | 16,76             | 21,79     |
| 48 hours  | Yes   | 150                        | 99,3  | 137                     | 91,3 | 23,45             | 21,51     | 145                   | 98,0  | 141                     | 97,2 | 22,50             | 21,46     |
| 60 hours  | Yes   | 149                        | 98,7  | 117                     | 78,5 | 29,19             | 21,67     | 145                   | 98,0  | 113                     | 77,9 | 24,77             | 24,00     |
| 72 hours  | Yes   | 148                        | 98,0  | 137                     | 92,6 | 29,96             | 21,26     | 145                   | 98,0  | 132                     | 91,0 | 29,81             | 21,78     |
| 84 hours  | Yes   | 148                        | 98,0  | 127                     | 85,8 | 34,57             | 22,35     | 145                   | 98,0  | 111                     | 76,6 | 33,13             | 23,47     |
| 96 hours  | Yes   | 148                        | 98,0  | 129                     | 87,2 | 37,47             | 21,85     | 145                   | 98,0  | 133                     | 91,7 | 34,08             | 23,04     |
| 108 hours   | Yes   | 148                        | 98,0  | 125                     | 84,5 | 39,66             | 23,67     | 144                   | 97,3  | 123                     | 85,4 | 38,26             | 24,33     |
| 120 hours   | Yes   | 148                        | 98,0  | 137                     | 92,6 | 40,70             | 22,60     | 144                   | 97,3  | 129                     | 89,6 | 39,37             | 23,20     |
| 132 hours   | Yes   | 148                        | 98,0  | 122                     | 82,4 | 43,52             | 22,87     | 144                   | 97,3  | 109                     | 75,7 | 44,21             | 23,45     |
| 144 hours   | Yes   | 148                        | 98,0  | 133                     | 89,9 | 44,38             | 21,73     | 144                   | 97,3  | 122                     | 84,7 | 42,75             | 23,78     |
| 156 hours   | Yes   | 148                        | 98,0  | 122                     | 82,4 | 46,98             | 23,16     | 144                   | 97,3  | 115                     | 79,9 | 45,09             | 23,49     |
| 168 hours   | Yes   | 148                        | 98,0  | 129                     | 87,2 | 44,37             | 22,16     | 145                   | 98,0  | 124                     | 85,5 | 45,43             | 22,58     |
| 180 hours   | Yes   | 148                        | 98,0  | 122                     | 82,4 | 46,67             | 23,69     | 144                   | 97,3  | 113                     | 78,5 | 47,65             | 22,64     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 192 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 128                     | 86,5 | 46,65             | 22,16     | 144                   | 97,3  | 118                     | 81,9 | 48,09             | 22,86     |
| 204 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 63                      | 42,6 | 51,60             | 22,17     | 144                   | 97,3  | 75                      | 52,1 | 47,92             | 25,02     |
| 216 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 75                      | 50,7 | 46,76             | 23,50     | 144                   | 97,3  | 63                      | 43,8 | 48,59             | 24,10     |
| 240 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 133                     | 89,9 | 49,53             | 22,40     | 144                   | 97,3  | 131                     | 91,0 | 50,54             | 23,81     |
| 264 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 136                     | 91,9 | 51,35             | 22,62     | 144                   | 97,3  | 125                     | 86,8 | 50,90             | 22,94     |
| 288 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 135                     | 91,2 | 51,77             | 21,85     | 144                   | 97,3  | 126                     | 87,5 | 51,79             | 24,12     |
| 312 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 139                     | 93,9 | 52,35             | 23,08     | 144                   | 97,3  | 127                     | 88,2 | 52,42             | 23,86     |
| 336 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 133                     | 89,9 | 53,06             | 22,22     | 144                   | 97,3  | 127                     | 88,2 | 54,65             | 23,45     |
| 360 hours | Yes   | 148                        | 98,0  | 133                     | 89,9 | 54,31             | 21,66     | 144                   | 97,3  | 126                     | 87,5 | 54,79             | 23,46     |
| 384 hours | Yes   | 147                        | 97,4  | 126                     | 85,7 | 54,57             | 21,04     | 144                   | 97,3  | 127                     | 88,2 | 56,08             | 21,98     |
| 408 hours | Yes   | 147                        | 97,4  | 129                     | 87,8 | 55,81             | 20,71     | 144                   | 97,3  | 120                     | 83,3 | 56,27             | 22,46     |
| 432 hours | Yes   | 147                        | 97,4  | 135                     | 91,8 | 56,04             | 21,69     | 142                   | 95,9  | 119                     | 83,8 | 56,31             | 21,44     |
| 456 hours | Yes   | 133                        | 88,1  | 118                     | 88,7 | 57,51             | 21,55     | 130                   | 87,8  | 118                     | 90,8 | 56,69             | 22,06     |
| 480 hours | Yes   | 123                        | 81,5  | 111                     | 90,2 | 56,93             | 22,43     | 120                   | 81,1  | 102                     | 85,0 | 58,25             | 21,88     |
| 504 hours | Yes   | 110                        | 72,8  | 99                      | 90,0 | 57,12             | 21,20     | 102                   | 68,9  | 86                      | 84,3 | 57,87             | 21,08     |
| 528 hours | Yes   | 56                         | 37,1  | 43                      | 76,8 | 60,84             | 24,02     | 54                    | 36,5  | 47                      | 87,0 | 56,19             | 22,49     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 237                        | 100,0 | 228                     | 96,2 | 0,00              | 0,00      | 241                   | 100,0 | 235                     | 97,5 | 0,00              | 0,00      |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 12 hours  | No    | 237                        | 100,0 | 170                     | 71,7 | 3,50              | 17,24     | 241                   | 100,0 | 181                     | 75,1 | 7,58              | 18,43     |
| 24 hours  | No    | 237                        | 100,0 | 214                     | 90,3 | 11,40             | 21,46     | 241                   | 100,0 | 223                     | 92,5 | 14,44             | 18,52     |
| 36 hours  | No    | 236                        | 99,6  | 182                     | 77,1 | 16,27             | 22,97     | 238                   | 98,8  | 182                     | 76,5 | 19,75             | 22,29     |
| 48 hours  | No    | 236                        | 99,6  | 215                     | 91,1 | 22,72             | 22,24     | 237                   | 98,3  | 217                     | 91,6 | 24,52             | 23,75     |
| 60 hours  | No    | 235                        | 99,2  | 172                     | 73,2 | 26,79             | 23,06     | 236                   | 97,9  | 190                     | 80,5 | 29,67             | 24,47     |
| 72 hours  | No    | 235                        | 99,2  | 211                     | 89,8 | 29,67             | 23,91     | 236                   | 97,9  | 213                     | 90,3 | 31,03             | 24,12     |
| 84 hours  | No    | 235                        | 99,2  | 184                     | 78,3 | 33,02             | 22,67     | 236                   | 97,9  | 182                     | 77,1 | 33,43             | 24,09     |
| 96 hours  | No    | 235                        | 99,2  | 211                     | 89,8 | 33,85             | 24,48     | 236                   | 97,9  | 212                     | 89,8 | 35,42             | 25,44     |
| 108 hours | No    | 234                        | 98,7  | 188                     | 80,3 | 36,41             | 23,20     | 233                   | 96,7  | 183                     | 78,5 | 38,31             | 25,34     |
| 120 hours | No    | 234                        | 98,7  | 211                     | 90,2 | 37,73             | 24,01     | 232                   | 96,3  | 200                     | 86,2 | 39,66             | 25,32     |
| 132 hours | No    | 234                        | 98,7  | 191                     | 81,6 | 39,31             | 23,00     | 232                   | 96,3  | 185                     | 79,7 | 40,89             | 24,59     |
| 144 hours | No    | 234                        | 98,7  | 205                     | 87,6 | 39,82             | 24,62     | 232                   | 96,3  | 204                     | 87,9 | 42,00             | 25,04     |
| 156 hours | No    | 233                        | 98,3  | 184                     | 79,0 | 39,82             | 23,55     | 232                   | 96,3  | 188                     | 81,0 | 43,14             | 25,75     |
| 168 hours | No    | 233                        | 98,3  | 205                     | 88,0 | 41,81             | 23,56     | 231                   | 95,9  | 207                     | 89,6 | 43,07             | 25,07     |
| 180 hours | No    | 232                        | 97,9  | 188                     | 81,0 | 42,56             | 24,79     | 230                   | 95,4  | 190                     | 82,6 | 45,46             | 24,64     |
| 192 hours | No    | 232                        | 97,9  | 203                     | 87,5 | 42,02             | 24,72     | 230                   | 95,4  | 205                     | 89,1 | 44,57             | 25,05     |
| 204 hours | No    | 232                        | 97,9  | 103                     | 44,4 | 42,10             | 25,73     | 230                   | 95,4  | 111                     | 48,3 | 47,50             | 25,20     |
| 216 hours | No    | 232                        | 97,9  | 112                     | 48,3 | 45,54             | 23,76     | 230                   | 95,4  | 108                     | 47,0 | 43,26             | 24,88     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|--|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|  |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name                                   | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 240 hours                              | No    | 233                        | 98,3  | 210                     | 90,1 | 44,34             | 24,61     | 230                   | 95,4  | 207                     | 90,0 | 47,33             | 24,61     |
| 264 hours                              | No    | 230                        | 97,0  | 210                     | 91,3 | 45,46             | 23,89     | 229                   | 95,0  | 207                     | 90,4 | 47,14             | 24,32     |
| 288 hours                              | No    | 230                        | 97,0  | 206                     | 89,6 | 45,78             | 24,35     | 230                   | 95,4  | 209                     | 90,9 | 48,02             | 24,67     |
| 312 hours                              | No    | 230                        | 97,0  | 203                     | 88,3 | 47,72             | 24,40     | 228                   | 94,6  | 207                     | 90,8 | 49,12             | 24,52     |
| 336 hours                              | No    | 229                        | 96,6  | 201                     | 87,8 | 48,35             | 23,71     | 228                   | 94,6  | 206                     | 90,4 | 50,64             | 23,88     |
| 360 hours                              | No    | 228                        | 96,2  | 205                     | 89,9 | 48,66             | 24,57     | 228                   | 94,6  | 201                     | 88,2 | 51,05             | 24,18     |
| 384 hours                              | No    | 227                        | 95,8  | 200                     | 88,1 | 49,09             | 24,67     | 228                   | 94,6  | 204                     | 89,5 | 52,25             | 23,99     |
| 408 hours                              | No    | 227                        | 95,8  | 201                     | 88,5 | 50,71             | 23,77     | 228                   | 94,6  | 202                     | 88,6 | 52,61             | 23,98     |
| 432 hours                              | No    | 225                        | 94,9  | 199                     | 88,4 | 50,19             | 24,21     | 227                   | 94,2  | 204                     | 89,9 | 53,26             | 23,62     |
| 456 hours                              | No    | 201                        | 84,8  | 178                     | 88,6 | 51,29             | 24,34     | 203                   | 84,2  | 172                     | 84,7 | 53,97             | 23,73     |
| 480 hours                              | No    | 180                        | 75,9  | 157                     | 87,2 | 50,70             | 25,12     | 186                   | 77,2  | 161                     | 86,6 | 54,94             | 23,63     |
| 504 hours                              | No    | 157                        | 66,2  | 136                     | 86,6 | 51,89             | 24,04     | 158                   | 65,6  | 136                     | 86,1 | 55,36             | 23,84     |
| 528 hours                              | No    | 64                         | 27,0  | 49                      | 76,6 | 51,12             | 24,19     | 83                    | 34,4  | 68                      | 81,9 | 59,50             | 19,29     |
| High-risk factor - Endocrine disorders |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                               | Yes   | 123                        | 100,0 | 121                     | 98,4 | 0,00              | 0,00      | 128                   | 100,0 | 125                     | 97,7 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                               | Yes   | 123                        | 100,0 | 92                      | 74,8 | 3,87              | 18,86     | 128                   | 100,0 | 96                      | 75,0 | 8,74              | 18,60     |
| 24 hours                               | Yes   | 123                        | 100,0 | 113                     | 91,9 | 12,17             | 24,00     | 128                   | 100,0 | 118                     | 92,2 | 15,27             | 19,34     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours  | Yes   | 122                        | 99,2 | 91                      | 74,6 | 16,26             | 25,89     | 125                   | 97,7 | 96                      | 76,8 | 23,42             | 23,82     |
| 48 hours  | Yes   | 122                        | 99,2 | 112                     | 91,8 | 23,25             | 24,37     | 124                   | 96,9 | 113                     | 91,1 | 27,11             | 25,87     |
| 60 hours  | Yes   | 121                        | 98,4 | 91                      | 75,2 | 27,31             | 26,69     | 124                   | 96,9 | 96                      | 77,4 | 32,15             | 25,77     |
| 72 hours  | Yes   | 121                        | 98,4 | 110                     | 90,9 | 29,55             | 25,87     | 124                   | 96,9 | 109                     | 87,9 | 33,08             | 24,45     |
| 84 hours  | Yes   | 121                        | 98,4 | 101                     | 83,5 | 32,59             | 24,96     | 124                   | 96,9 | 90                      | 72,6 | 34,90             | 24,87     |
| 96 hours  | Yes   | 121                        | 98,4 | 106                     | 87,6 | 34,53             | 26,99     | 124                   | 96,9 | 113                     | 91,1 | 37,71             | 25,79     |
| 108 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 102                     | 84,3 | 37,47             | 24,65     | 124                   | 96,9 | 95                      | 76,6 | 41,01             | 25,25     |
| 120 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 110                     | 90,9 | 37,81             | 25,82     | 124                   | 96,9 | 111                     | 89,5 | 41,02             | 25,01     |
| 132 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 101                     | 83,5 | 41,49             | 23,12     | 124                   | 96,9 | 97                      | 78,2 | 43,81             | 24,23     |
| 144 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 107                     | 88,4 | 41,12             | 25,14     | 124                   | 96,9 | 109                     | 87,9 | 43,90             | 25,38     |
| 156 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 94                      | 77,7 | 42,54             | 23,92     | 124                   | 96,9 | 98                      | 79,0 | 47,03             | 24,42     |
| 168 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 107                     | 88,4 | 42,96             | 24,31     | 123                   | 96,1 | 112                     | 91,1 | 45,32             | 25,83     |
| 180 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 100                     | 82,6 | 43,76             | 26,18     | 123                   | 96,1 | 100                     | 81,3 | 46,71             | 24,88     |
| 192 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 111                     | 91,7 | 43,02             | 25,66     | 123                   | 96,1 | 111                     | 90,2 | 46,86             | 25,30     |
| 204 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 55                      | 45,5 | 44,27             | 25,62     | 123                   | 96,1 | 60                      | 48,8 | 50,03             | 22,67     |
| 216 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 60                      | 49,6 | 44,27             | 26,45     | 123                   | 96,1 | 51                      | 41,5 | 46,96             | 25,05     |
| 240 hours | Yes   | 121                        | 98,4 | 111                     | 91,7 | 45,71             | 25,56     | 123                   | 96,1 | 108                     | 87,8 | 50,30             | 24,53     |
| 264 hours | Yes   | 120                        | 97,6 | 112                     | 93,3 | 47,37             | 25,09     | 123                   | 96,1 | 109                     | 88,6 | 48,83             | 25,09     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours | Yes   | 120                        | 97,6  | 110                     | 91,7 | 47,13             | 25,63     | 124                   | 96,9  | 109                     | 87,9 | 50,22             | 24,33     |
| 312 hours | Yes   | 120                        | 97,6  | 110                     | 91,7 | 50,12             | 24,53     | 123                   | 96,1  | 110                     | 89,4 | 50,64             | 24,66     |
| 336 hours | Yes   | 120                        | 97,6  | 107                     | 89,2 | 50,42             | 24,96     | 123                   | 96,1  | 109                     | 88,6 | 51,79             | 23,99     |
| 360 hours | Yes   | 120                        | 97,6  | 111                     | 92,5 | 49,91             | 25,17     | 123                   | 96,1  | 107                     | 87,0 | 54,62             | 23,95     |
| 384 hours | Yes   | 120                        | 97,6  | 110                     | 91,7 | 51,96             | 25,04     | 123                   | 96,1  | 105                     | 85,4 | 54,48             | 23,69     |
| 408 hours | Yes   | 120                        | 97,6  | 108                     | 90,0 | 53,58             | 24,36     | 123                   | 96,1  | 105                     | 85,4 | 54,06             | 24,28     |
| 432 hours | Yes   | 120                        | 97,6  | 108                     | 90,0 | 52,36             | 25,13     | 123                   | 96,1  | 105                     | 85,4 | 53,90             | 23,92     |
| 456 hours | Yes   | 109                        | 88,6  | 98                      | 89,9 | 53,11             | 25,41     | 110                   | 85,9  | 93                      | 84,5 | 55,90             | 22,90     |
| 480 hours | Yes   | 98                         | 79,7  | 85                      | 86,7 | 53,72             | 25,69     | 101                   | 78,9  | 83                      | 82,2 | 55,53             | 23,17     |
| 504 hours | Yes   | 87                         | 70,7  | 75                      | 86,2 | 55,19             | 24,59     | 88                    | 68,8  | 70                      | 79,5 | 56,33             | 22,95     |
| 528 hours | Yes   | 30                         | 24,4  | 20                      | 66,7 | 53,90             | 20,65     | 46                    | 35,9  | 37                      | 80,4 | 62,84             | 18,21     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 265                        | 100,0 | 255                     | 96,2 | 0,00              | 0,00      | 261                   | 100,0 | 255                     | 97,7 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 265                        | 100,0 | 196                     | 74,0 | 4,30              | 15,46     | 261                   | 100,0 | 202                     | 77,4 | 5,25              | 18,20     |
| 24 hours  | No    | 265                        | 100,0 | 237                     | 89,4 | 12,02             | 18,40     | 261                   | 100,0 | 245                     | 93,9 | 12,13             | 18,45     |
| 36 hours  | No    | 263                        | 99,2  | 202                     | 76,8 | 18,37             | 19,58     | 259                   | 99,2  | 198                     | 76,4 | 16,28             | 20,90     |
| 48 hours  | No    | 264                        | 99,6  | 240                     | 90,9 | 22,88             | 20,75     | 258                   | 98,9  | 245                     | 95,0 | 22,16             | 21,22     |
| 60 hours  | No    | 263                        | 99,2  | 198                     | 75,3 | 27,97             | 20,36     | 257                   | 98,5  | 207                     | 80,5 | 25,85             | 23,49     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 72 hours  | No    | 262                        | 98,9 | 238                     | 90,8 | 29,89             | 21,40     | 257                   | 98,5 | 236                     | 91,8 | 29,40             | 22,60     |
| 84 hours  | No    | 262                        | 98,9 | 210                     | 80,2 | 34,16             | 21,29     | 257                   | 98,5 | 203                     | 79,0 | 32,61             | 23,36     |
| 96 hours  | No    | 262                        | 98,9 | 234                     | 89,3 | 35,54             | 21,87     | 257                   | 98,5 | 232                     | 90,3 | 33,54             | 23,81     |
| 108 hours | No    | 261                        | 98,5 | 211                     | 80,8 | 37,82             | 22,84     | 253                   | 96,9 | 211                     | 83,4 | 37,06             | 24,70     |
| 120 hours | No    | 261                        | 98,5 | 238                     | 91,2 | 39,41             | 22,35     | 252                   | 96,6 | 218                     | 86,5 | 38,79             | 24,22     |
| 132 hours | No    | 261                        | 98,5 | 212                     | 81,2 | 40,70             | 23,00     | 252                   | 96,6 | 197                     | 78,2 | 41,29             | 24,18     |
| 144 hours | No    | 261                        | 98,5 | 231                     | 88,5 | 41,84             | 22,90     | 252                   | 96,6 | 217                     | 86,1 | 41,47             | 24,13     |
| 156 hours | No    | 260                        | 98,1 | 212                     | 81,5 | 42,73             | 23,54     | 252                   | 96,6 | 205                     | 81,3 | 42,38             | 25,04     |
| 168 hours | No    | 260                        | 98,1 | 227                     | 87,3 | 42,73             | 22,46     | 253                   | 96,9 | 219                     | 86,6 | 43,25             | 23,29     |
| 180 hours | No    | 259                        | 97,7 | 210                     | 81,1 | 44,38             | 23,58     | 251                   | 96,2 | 203                     | 80,9 | 46,06             | 23,46     |
| 192 hours | No    | 259                        | 97,7 | 220                     | 84,9 | 44,21             | 22,91     | 251                   | 96,2 | 212                     | 84,5 | 45,33             | 23,80     |
| 204 hours | No    | 259                        | 97,7 | 111                     | 42,9 | 46,41             | 24,48     | 251                   | 96,2 | 126                     | 50,2 | 46,55             | 26,14     |
| 216 hours | No    | 259                        | 97,7 | 127                     | 49,0 | 46,87             | 22,19     | 251                   | 96,2 | 120                     | 47,8 | 44,48             | 24,56     |
| 240 hours | No    | 260                        | 98,1 | 232                     | 89,2 | 46,66             | 23,09     | 251                   | 96,2 | 230                     | 91,6 | 47,77             | 24,22     |
| 264 hours | No    | 258                        | 97,4 | 234                     | 90,7 | 47,97             | 22,82     | 250                   | 95,8 | 223                     | 89,2 | 48,42             | 23,27     |
| 288 hours | No    | 258                        | 97,4 | 231                     | 89,5 | 48,64             | 22,52     | 250                   | 95,8 | 226                     | 90,4 | 49,06             | 24,62     |
| 312 hours | No    | 258                        | 97,4 | 232                     | 89,9 | 49,35             | 23,72     | 249                   | 95,4 | 224                     | 90,0 | 50,24             | 24,16     |
| 336 hours | No    | 257                        | 97,0 | 227                     | 88,3 | 50,13             | 22,40     | 249                   | 95,4 | 224                     | 90,0 | 52,35             | 23,70     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|--|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|  |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name   | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 360 hours                                    | No    | 256                        | 96,6  | 227                     | 88,7  | 51,36             | 22,83     | 249                   | 95,4  | 220                     | 88,4 | 51,46             | 23,92     |
| 384 hours                                    | No    | 254                        | 95,8  | 216                     | 85,0  | 50,82             | 22,66     | 249                   | 95,4  | 226                     | 90,8 | 53,37             | 23,13     |
| 408 hours                                    | No    | 254                        | 95,8  | 222                     | 87,4  | 52,27             | 21,93     | 249                   | 95,4  | 217                     | 87,1 | 53,93             | 23,10     |
| 432 hours                                    | No    | 252                        | 95,1  | 226                     | 89,7  | 52,65             | 22,54     | 246                   | 94,3  | 218                     | 88,6 | 54,61             | 22,38     |
| 456 hours                                    | No    | 225                        | 84,9  | 198                     | 88,0  | 54,10             | 22,44     | 223                   | 85,4  | 197                     | 88,3 | 54,68             | 23,19     |
| 480 hours                                    | No    | 205                        | 77,4  | 183                     | 89,3  | 53,08             | 23,54     | 205                   | 78,5  | 180                     | 87,8 | 56,54             | 22,95     |
| 504 hours                                    | No    | 180                        | 67,9  | 160                     | 88,9  | 53,58             | 22,25     | 172                   | 65,9  | 152                     | 88,4 | 56,34             | 22,80     |
| 528 hours                                    | No    | 90                         | 34,0  | 72                      | 80,0  | 56,15             | 25,54     | 91                    | 34,9  | 78                      | 85,7 | 55,92             | 21,43     |
| High-risk factor - Compromised immune system |       |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 15                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 17                    | 100,0 | 16                      | 94,1 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 10                      | 66,7  | 11,20             | 30,90     | 17                    | 100,0 | 10                      | 58,8 | -0,10             | 6,92      |
| 24 hours                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 15                      | 100,0 | 9,67              | 28,00     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2 | 6,40              | 15,65     |
| 36 hours                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 26,00             | 26,02     | 17                    | 100,0 | 13                      | 76,5 | 14,38             | 26,00     |
| 48 hours                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 15                      | 100,0 | 27,13             | 31,65     | 17                    | 100,0 | 16                      | 94,1 | 19,75             | 24,53     |
| 60 hours                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 12                      | 80,0  | 31,17             | 36,42     | 17                    | 100,0 | 14                      | 82,4 | 23,93             | 26,86     |
| 72 hours                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 31,93             | 35,33     | 17                    | 100,0 | 16                      | 94,1 | 25,13             | 24,97     |
| 84 hours                                     | Yes   | 15                         | 100,0 | 12                      | 80,0  | 37,50             | 35,25     | 17                    | 100,0 | 14                      | 82,4 | 28,36             | 26,95     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | Yes   | 15                         | 100,0 | 15                      | 100,0 | 39,07             | 31,69     | 17                    | 100,0 | 15                      | 88,2 | 28,07             | 28,04     |
| 108 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 41,36             | 31,78     | 17                    | 100,0 | 10                      | 58,8 | 33,50             | 30,83     |
| 120 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 42,50             | 34,51     | 17                    | 100,0 | 13                      | 76,5 | 29,54             | 26,92     |
| 132 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 12                      | 80,0  | 50,00             | 24,74     | 17                    | 100,0 | 11                      | 64,7 | 34,00             | 30,36     |
| 144 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 13                      | 86,7  | 43,62             | 34,15     | 17                    | 100,0 | 14                      | 82,4 | 29,43             | 25,85     |
| 156 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 13                      | 86,7  | 50,85             | 25,45     | 17                    | 100,0 | 13                      | 76,5 | 35,31             | 33,16     |
| 168 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 50,79             | 23,59     | 16                    | 94,1  | 14                      | 87,5 | 36,21             | 32,58     |
| 180 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 46,93             | 30,80     | 16                    | 94,1  | 10                      | 62,5 | 42,20             | 37,42     |
| 192 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 15                      | 100,0 | 45,73             | 31,66     | 16                    | 94,1  | 12                      | 75,0 | 42,75             | 33,14     |
| 204 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 4                       | 26,7  | 49,25             | 34,94     | 16                    | 94,1  | 7                       | 43,8 | 35,57             | 39,10     |
| 216 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 8                       | 53,3  | 45,13             | 36,95     | 16                    | 94,1  | 6                       | 37,5 | 33,67             | 34,33     |
| 240 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 12                      | 80,0  | 43,67             | 34,15     | 16                    | 94,1  | 11                      | 68,8 | 37,91             | 33,82     |
| 264 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 47,00             | 31,38     | 16                    | 94,1  | 13                      | 81,3 | 41,85             | 30,43     |
| 288 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 47,50             | 33,60     | 16                    | 94,1  | 12                      | 75,0 | 42,50             | 30,42     |
| 312 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 50,50             | 32,29     | 16                    | 94,1  | 13                      | 81,3 | 44,62             | 33,58     |
| 336 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 48,50             | 37,44     | 16                    | 94,1  | 12                      | 75,0 | 48,67             | 31,55     |
| 360 hours | Yes   | 15                         | 100,0 | 14                      | 93,3  | 50,14             | 33,63     | 16                    | 94,1  | 12                      | 75,0 | 45,58             | 34,41     |
| 384 hours | Yes   | 14                         | 93,3  | 10                      | 71,4  | 48,90             | 34,13     | 16                    | 94,1  | 12                      | 75,0 | 45,58             | 34,71     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 408 hours | Yes   | 14                         | 93,3  | 14                      | 100,0 | 50,50             | 31,00     | 16                    | 94,1  | 13                      | 81,3 | 45,46             | 33,01     |
| 432 hours | Yes   | 13                         | 86,7  | 12                      | 92,3  | 54,00             | 29,12     | 16                    | 94,1  | 11                      | 68,8 | 50,09             | 32,51     |
| 456 hours | Yes   | 13                         | 86,7  | 12                      | 92,3  | 55,17             | 26,41     | 15                    | 88,2  | 10                      | 66,7 | 52,90             | 33,91     |
| 480 hours | Yes   | 12                         | 80,0  | 10                      | 83,3  | 60,10             | 22,66     | 14                    | 82,4  | 9                       | 64,3 | 58,00             | 30,54     |
| 504 hours | Yes   | 10                         | 66,7  | 8                       | 80,0  | 64,38             | 27,89     | 12                    | 70,6  | 6                       | 50,0 | 53,50             | 38,07     |
| 528 hours | Yes   | 4                          | 26,7  | 2                       | 50,0  | 62,50             | 19,09     | 8                     | 47,1  | 4                       | 50,0 | 74,00             | 14,90     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 373                        | 100,0 | 361                     | 96,8  | 0,00              | 0,00      | 372                   | 100,0 | 364                     | 97,8 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 373                        | 100,0 | 278                     | 74,5  | 3,91              | 15,89     | 372                   | 100,0 | 288                     | 77,4 | 6,60              | 18,61     |
| 24 hours  | No    | 373                        | 100,0 | 335                     | 89,8  | 12,18             | 19,98     | 372                   | 100,0 | 348                     | 93,5 | 13,44             | 18,86     |
| 36 hours  | No    | 370                        | 99,2  | 279                     | 75,4  | 17,30             | 21,45     | 367                   | 98,7  | 281                     | 76,6 | 18,81             | 21,95     |
| 48 hours  | No    | 371                        | 99,5  | 337                     | 90,8  | 22,82             | 21,44     | 365                   | 98,1  | 342                     | 93,7 | 23,91             | 22,81     |
| 60 hours  | No    | 369                        | 98,9  | 277                     | 75,1  | 27,61             | 21,79     | 364                   | 97,8  | 289                     | 79,4 | 28,03             | 24,28     |
| 72 hours  | No    | 368                        | 98,7  | 334                     | 90,8  | 29,69             | 22,27     | 364                   | 97,8  | 329                     | 90,4 | 30,83             | 23,15     |
| 84 hours  | No    | 368                        | 98,7  | 299                     | 81,3  | 33,50             | 21,93     | 364                   | 97,8  | 279                     | 76,6 | 33,56             | 23,67     |
| 96 hours  | No    | 368                        | 98,7  | 325                     | 88,3  | 35,05             | 23,15     | 364                   | 97,8  | 330                     | 90,7 | 35,22             | 24,34     |
| 108 hours | No    | 367                        | 98,4  | 299                     | 81,5  | 37,54             | 23,00     | 360                   | 96,8  | 296                     | 82,2 | 38,45             | 24,72     |
| 120 hours | No    | 367                        | 98,4  | 334                     | 91,0  | 38,75             | 22,96     | 359                   | 96,5  | 316                     | 88,0 | 39,96             | 24,33     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sas

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 132 hours | No    | 367                        | 98,4 | 301                     | 82,0 | 40,59             | 22,90     | 359                   | 96,5 | 283                     | 78,8 | 42,44             | 23,92     |
| 144 hours | No    | 367                        | 98,4 | 325                     | 88,6 | 41,54             | 23,15     | 359                   | 96,5 | 312                     | 86,9 | 42,86             | 24,37     |
| 156 hours | No    | 366                        | 98,1 | 293                     | 80,1 | 42,31             | 23,51     | 359                   | 96,5 | 290                     | 80,8 | 44,27             | 24,47     |
| 168 hours | No    | 366                        | 98,1 | 320                     | 87,4 | 42,45             | 22,98     | 360                   | 96,8 | 317                     | 88,1 | 44,29             | 23,73     |
| 180 hours | No    | 365                        | 97,9 | 296                     | 81,1 | 44,05             | 24,12     | 358                   | 96,2 | 293                     | 81,8 | 46,41             | 23,39     |
| 192 hours | No    | 365                        | 97,9 | 316                     | 86,6 | 43,72             | 23,46     | 358                   | 96,2 | 311                     | 86,9 | 45,97             | 23,96     |
| 204 hours | No    | 365                        | 97,9 | 162                     | 44,4 | 45,62             | 24,65     | 358                   | 96,2 | 179                     | 50,0 | 48,15             | 24,40     |
| 216 hours | No    | 365                        | 97,9 | 179                     | 49,0 | 46,07             | 22,99     | 358                   | 96,2 | 165                     | 46,1 | 45,64             | 24,28     |
| 240 hours | No    | 366                        | 98,1 | 331                     | 90,4 | 46,45             | 23,49     | 358                   | 96,2 | 327                     | 91,3 | 48,93             | 23,92     |
| 264 hours | No    | 363                        | 97,3 | 332                     | 91,5 | 47,80             | 23,22     | 357                   | 96,0 | 319                     | 89,4 | 48,83             | 23,56     |
| 288 hours | No    | 363                        | 97,3 | 327                     | 90,1 | 48,18             | 23,09     | 358                   | 96,2 | 323                     | 90,2 | 49,69             | 24,27     |
| 312 hours | No    | 363                        | 97,3 | 328                     | 90,4 | 49,56             | 23,59     | 356                   | 95,7 | 321                     | 90,2 | 50,60             | 23,88     |
| 336 hours | No    | 362                        | 97,1 | 320                     | 88,4 | 50,30             | 22,48     | 356                   | 95,7 | 321                     | 90,2 | 52,30             | 23,48     |
| 360 hours | No    | 361                        | 96,8 | 324                     | 89,8 | 50,91             | 23,14     | 356                   | 95,7 | 315                     | 88,5 | 52,76             | 23,48     |
| 384 hours | No    | 360                        | 96,5 | 316                     | 87,8 | 51,28             | 23,11     | 356                   | 95,7 | 319                     | 89,6 | 54,03             | 22,76     |
| 408 hours | No    | 360                        | 96,5 | 316                     | 87,8 | 52,80             | 22,35     | 356                   | 95,7 | 309                     | 86,8 | 54,33             | 22,97     |
| 432 hours | No    | 359                        | 96,2 | 322                     | 89,7 | 52,50             | 23,18     | 353                   | 94,9 | 312                     | 88,4 | 54,54             | 22,50     |
| 456 hours | No    | 321                        | 86,1 | 284                     | 88,5 | 53,71             | 23,34     | 318                   | 85,5 | 280                     | 88,1 | 55,15             | 22,67     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|--|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|  |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name   | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 480 hours  | No    | 291                        | 78,0  | 258                     | 88,7 | 53,02             | 24,26     | 292                   | 78,5  | 254                     | 87,0 | 56,16             | 22,74     |
| 504 hours  | No    | 257                        | 68,9  | 227                     | 88,3 | 53,73             | 22,78     | 248                   | 66,7  | 216                     | 87,1 | 56,41             | 22,36     |
| 528 hours  | No    | 116                        | 31,1  | 90                      | 77,6 | 55,51             | 24,64     | 129                   | 34,7  | 111                     | 86,0 | 57,58             | 20,63     |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline   | Yes   | 21                         | 100,0 | 18                      | 85,7 | 0,00              | 0,00      | 29                    | 100,0 | 28                      | 96,6 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 12                      | 57,1 | -0,58             | 9,42      | 29                    | 100,0 | 24                      | 82,8 | 9,17              | 11,97     |
| 24 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 17                      | 81,0 | 3,47              | 12,41     | 29                    | 100,0 | 27                      | 93,1 | 15,11             | 14,16     |
| 36 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 13                      | 61,9 | 5,85              | 14,39     | 29                    | 100,0 | 26                      | 89,7 | 19,50             | 17,83     |
| 48 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 17                      | 81,0 | 15,53             | 14,44     | 29                    | 100,0 | 27                      | 93,1 | 24,59             | 20,64     |
| 60 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 8                       | 38,1 | 25,88             | 17,82     | 29                    | 100,0 | 25                      | 86,2 | 27,00             | 20,52     |
| 72 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 17                      | 81,0 | 19,18             | 19,98     | 29                    | 100,0 | 28                      | 96,6 | 30,14             | 18,19     |
| 84 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 12                      | 57,1 | 21,00             | 19,61     | 29                    | 100,0 | 25                      | 86,2 | 33,04             | 19,91     |
| 96 hours   | Yes   | 21                         | 100,0 | 16                      | 76,2 | 22,94             | 23,08     | 29                    | 100,0 | 27                      | 93,1 | 33,52             | 20,38     |
| 108 hours  | Yes   | 20                         | 95,2  | 12                      | 60,0 | 32,00             | 19,55     | 29                    | 100,0 | 26                      | 89,7 | 37,62             | 19,51     |
| 120 hours  | Yes   | 20                         | 95,2  | 16                      | 80,0 | 32,88             | 21,62     | 29                    | 100,0 | 26                      | 89,7 | 38,42             | 20,70     |
| 132 hours  | Yes   | 20                         | 95,2  | 16                      | 80,0 | 31,50             | 17,11     | 29                    | 100,0 | 24                      | 82,8 | 42,00             | 21,57     |
| 144 hours  | Yes   | 20                         | 95,2  | 17                      | 85,0 | 36,06             | 20,59     | 29                    | 100,0 | 26                      | 89,7 | 42,27             | 23,44     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 16                      | 84,2 | 32,50             | 19,67     | 29                    | 100,0 | 25                      | 86,2 | 43,52             | 22,23     |
| 168 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 15                      | 78,9 | 35,93             | 20,80     | 29                    | 100,0 | 24                      | 82,8 | 43,08             | 21,39     |
| 180 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 13                      | 68,4 | 33,08             | 19,83     | 29                    | 100,0 | 24                      | 82,8 | 47,08             | 18,46     |
| 192 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 16                      | 84,2 | 35,63             | 20,02     | 29                    | 100,0 | 25                      | 86,2 | 45,56             | 18,17     |
| 204 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 6                       | 31,6 | 39,83             | 28,79     | 29                    | 100,0 | 14                      | 48,3 | 47,43             | 19,35     |
| 216 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 7                       | 36,8 | 44,14             | 18,22     | 29                    | 100,0 | 14                      | 48,3 | 44,29             | 20,42     |
| 240 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 14                      | 73,7 | 36,29             | 22,86     | 29                    | 100,0 | 25                      | 86,2 | 48,04             | 22,07     |
| 264 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 14                      | 73,7 | 38,79             | 22,15     | 29                    | 100,0 | 26                      | 89,7 | 47,62             | 21,43     |
| 288 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 14                      | 73,7 | 39,86             | 21,30     | 29                    | 100,0 | 27                      | 93,1 | 48,89             | 20,77     |
| 312 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 15                      | 78,9 | 40,67             | 21,58     | 28                    | 96,6  | 26                      | 92,9 | 49,62             | 20,86     |
| 336 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 14                      | 73,7 | 38,29             | 18,64     | 28                    | 96,6  | 26                      | 92,9 | 52,77             | 20,59     |
| 360 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 15                      | 78,9 | 42,60             | 21,11     | 28                    | 96,6  | 25                      | 89,3 | 52,56             | 20,29     |
| 384 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 16                      | 84,2 | 42,25             | 20,97     | 28                    | 96,6  | 26                      | 92,9 | 53,00             | 21,25     |
| 408 hours | Yes   | 19                         | 90,5 | 16                      | 84,2 | 45,81             | 21,73     | 28                    | 96,6  | 26                      | 92,9 | 54,42             | 20,23     |
| 432 hours | Yes   | 18                         | 85,7 | 14                      | 77,8 | 42,64             | 21,84     | 27                    | 93,1  | 24                      | 88,9 | 53,83             | 15,80     |
| 456 hours | Yes   | 17                         | 81,0 | 13                      | 76,5 | 49,00             | 23,72     | 24                    | 82,8  | 21                      | 87,5 | 53,29             | 15,72     |
| 480 hours | Yes   | 16                         | 76,2 | 13                      | 81,3 | 49,31             | 23,63     | 21                    | 72,4  | 18                      | 85,7 | 55,78             | 16,08     |
| 504 hours | Yes   | 14                         | 66,7 | 11                      | 78,6 | 46,45             | 21,62     | 16                    | 55,2  | 12                      | 75,0 | 54,92             | 17,09     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 528 hours | Yes   | 6                          | 28,6  | 3                       | 50,0 | 49,33             | 6,66      | 8                     | 27,6  | 6                       | 75,0 | 63,00             | 14,01     |
| Baseline  | No    | 367                        | 100,0 | 358                     | 97,5 | 0,00              | 0,00      | 360                   | 100,0 | 352                     | 97,8 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 367                        | 100,0 | 276                     | 75,2 | 4,37              | 16,81     | 360                   | 100,0 | 274                     | 76,1 | 6,13              | 18,82     |
| 24 hours  | No    | 367                        | 100,0 | 333                     | 90,7 | 12,51             | 20,58     | 360                   | 100,0 | 336                     | 93,3 | 12,99             | 19,10     |
| 36 hours  | No    | 364                        | 99,2  | 280                     | 76,9 | 18,27             | 21,86     | 355                   | 98,6  | 268                     | 75,5 | 18,53             | 22,51     |
| 48 hours  | No    | 365                        | 99,5  | 335                     | 91,8 | 23,38             | 22,19     | 353                   | 98,1  | 331                     | 93,8 | 23,65             | 23,07     |
| 60 hours  | No    | 363                        | 98,9  | 281                     | 77,4 | 27,81             | 22,64     | 352                   | 97,8  | 278                     | 79,0 | 27,92             | 24,72     |
| 72 hours  | No    | 362                        | 98,6  | 331                     | 91,4 | 30,33             | 22,90     | 352                   | 97,8  | 317                     | 90,1 | 30,60             | 23,64     |
| 84 hours  | No    | 362                        | 98,6  | 299                     | 82,6 | 34,16             | 22,51     | 352                   | 97,8  | 268                     | 76,1 | 33,34             | 24,18     |
| 96 hours  | No    | 362                        | 98,6  | 324                     | 89,5 | 35,83             | 23,44     | 352                   | 97,8  | 318                     | 90,3 | 35,03             | 24,86     |
| 108 hours | No    | 362                        | 98,6  | 301                     | 83,1 | 37,94             | 23,54     | 348                   | 96,7  | 280                     | 80,5 | 38,35             | 25,37     |
| 120 hours | No    | 362                        | 98,6  | 332                     | 91,7 | 39,19             | 23,56     | 347                   | 96,4  | 303                     | 87,3 | 39,64             | 24,80     |
| 132 hours | No    | 362                        | 98,6  | 297                     | 82,0 | 41,46             | 23,19     | 347                   | 96,4  | 270                     | 77,8 | 42,13             | 24,44     |
| 144 hours | No    | 362                        | 98,6  | 321                     | 88,7 | 41,91             | 23,74     | 347                   | 96,4  | 300                     | 86,5 | 42,28             | 24,67     |
| 156 hours | No    | 362                        | 98,6  | 290                     | 80,1 | 43,23             | 23,72     | 347                   | 96,4  | 278                     | 80,1 | 43,91             | 25,16     |
| 168 hours | No    | 362                        | 98,6  | 319                     | 88,1 | 43,13             | 23,11     | 347                   | 96,4  | 307                     | 88,5 | 44,02             | 24,39     |
| 180 hours | No    | 361                        | 98,4  | 297                     | 82,3 | 44,66             | 24,50     | 345                   | 95,8  | 279                     | 80,9 | 46,20             | 24,34     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Baseline  | Yes   | 46                         | 100,0 | 44                      | 95,7 | 0,00              | 0,00      | 53                    | 100,0 | 51                      | 96,2 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | Yes   | 46                         | 100,0 | 27                      | 58,7 | 4,00              | 15,13     | 53                    | 100,0 | 40                      | 75,5 | 6,33              | 21,75     |
| 24 hours  | Yes   | 46                         | 100,0 | 41                      | 89,1 | 11,61             | 18,19     | 53                    | 100,0 | 49                      | 92,5 | 9,86              | 18,02     |
| 36 hours  | Yes   | 45                         | 97,8  | 30                      | 66,7 | 15,23             | 18,25     | 53                    | 100,0 | 40                      | 75,5 | 16,15             | 19,75     |
| 48 hours  | Yes   | 45                         | 97,8  | 40                      | 88,9 | 20,68             | 17,20     | 52                    | 98,1  | 50                      | 96,2 | 20,64             | 19,26     |
| 60 hours  | Yes   | 45                         | 97,8  | 26                      | 57,8 | 25,85             | 16,60     | 51                    | 96,2  | 38                      | 74,5 | 25,24             | 20,54     |
| 72 hours  | Yes   | 45                         | 97,8  | 41                      | 91,1 | 25,44             | 20,32     | 51                    | 96,2  | 49                      | 96,1 | 28,04             | 20,96     |
| 84 hours  | Yes   | 45                         | 97,8  | 35                      | 77,8 | 32,31             | 19,27     | 51                    | 96,2  | 38                      | 74,5 | 27,95             | 24,29     |
| 96 hours  | Yes   | 45                         | 97,8  | 40                      | 88,9 | 32,48             | 21,77     | 51                    | 96,2  | 44                      | 86,3 | 27,57             | 22,57     |
| 108 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 37                      | 82,2 | 35,92             | 20,43     | 50                    | 94,3  | 35                      | 70,0 | 32,51             | 24,82     |
| 120 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 39                      | 86,7 | 38,18             | 21,29     | 50                    | 94,3  | 43                      | 86,0 | 33,26             | 24,35     |
| 132 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 37                      | 82,2 | 37,51             | 21,62     | 50                    | 94,3  | 37                      | 74,0 | 35,51             | 23,81     |
| 144 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 41                      | 91,1 | 41,37             | 21,21     | 50                    | 94,3  | 43                      | 86,0 | 38,40             | 23,23     |
| 156 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 34                      | 75,6 | 38,56             | 20,84     | 50                    | 94,3  | 36                      | 72,0 | 37,53             | 25,11     |
| 168 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 39                      | 86,7 | 41,03             | 21,32     | 51                    | 96,2  | 47                      | 92,2 | 41,96             | 24,49     |
| 180 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 32                      | 71,1 | 42,88             | 21,41     | 50                    | 94,3  | 42                      | 84,0 | 41,71             | 26,06     |
| 192 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 40                      | 88,9 | 39,50             | 21,86     | 50                    | 94,3  | 46                      | 92,0 | 42,07             | 24,74     |
| 204 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 21                      | 46,7 | 42,19             | 22,88     | 50                    | 94,3  | 27                      | 54,0 | 49,44             | 25,18     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 22                      | 48,9 | 45,95             | 20,88     | 50                    | 94,3  | 21                      | 42,0 | 39,38             | 24,87     |
| 240 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 40                      | 88,9 | 43,70             | 21,10     | 50                    | 94,3  | 48                      | 96,0 | 45,96             | 25,68     |
| 264 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 40                      | 88,9 | 44,23             | 22,22     | 50                    | 94,3  | 45                      | 90,0 | 45,84             | 25,56     |
| 288 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 41                      | 91,1 | 44,49             | 21,80     | 50                    | 94,3  | 46                      | 92,0 | 46,74             | 25,83     |
| 312 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 41                      | 91,1 | 44,93             | 21,58     | 50                    | 94,3  | 48                      | 96,0 | 47,02             | 24,81     |
| 336 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 38                      | 84,4 | 48,34             | 22,44     | 50                    | 94,3  | 47                      | 94,0 | 47,94             | 25,02     |
| 360 hours | Yes   | 45                         | 97,8  | 36                      | 80,0 | 48,81             | 22,10     | 50                    | 94,3  | 48                      | 96,0 | 49,13             | 24,91     |
| 384 hours | Yes   | 44                         | 95,7  | 36                      | 81,8 | 48,67             | 21,23     | 50                    | 94,3  | 47                      | 94,0 | 52,36             | 24,14     |
| 408 hours | Yes   | 44                         | 95,7  | 38                      | 86,4 | 50,53             | 21,97     | 50                    | 94,3  | 48                      | 96,0 | 52,54             | 24,00     |
| 432 hours | Yes   | 44                         | 95,7  | 39                      | 88,6 | 51,82             | 22,38     | 50                    | 94,3  | 48                      | 96,0 | 52,52             | 21,54     |
| 456 hours | Yes   | 41                         | 89,1  | 37                      | 90,2 | 55,51             | 21,82     | 44                    | 83,0  | 41                      | 93,2 | 55,22             | 23,89     |
| 480 hours | Yes   | 38                         | 82,6  | 33                      | 86,8 | 53,64             | 21,77     | 40                    | 75,5  | 37                      | 92,5 | 55,84             | 23,76     |
| 504 hours | Yes   | 34                         | 73,9  | 29                      | 85,3 | 54,38             | 18,68     | 36                    | 67,9  | 33                      | 91,7 | 57,88             | 23,93     |
| 528 hours | Yes   | 19                         | 41,3  | 16                      | 84,2 | 52,44             | 20,33     | 15                    | 28,3  | 14                      | 93,3 | 57,50             | 26,05     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 342                        | 100,0 | 332                     | 97,1 | 0,00              | 0,00      | 336                   | 100,0 | 329                     | 97,9 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 342                        | 100,0 | 261                     | 76,3 | 4,18              | 16,76     | 336                   | 100,0 | 258                     | 76,8 | 6,38              | 17,84     |
| 24 hours  | No    | 342                        | 100,0 | 309                     | 90,4 | 12,13             | 20,64     | 336                   | 100,0 | 314                     | 93,5 | 13,66             | 18,87     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 36 hours  | No    | 340                        | 99,4 | 263                     | 77,4 | 18,00             | 22,09     | 331                   | 98,5 | 254                     | 76,7 | 19,00             | 22,47     |
| 48 hours  | No    | 341                        | 99,7 | 312                     | 91,5 | 23,30             | 22,47     | 330                   | 98,2 | 308                     | 93,3 | 24,22             | 23,39     |
| 60 hours  | No    | 339                        | 99,1 | 263                     | 77,6 | 27,95             | 23,02     | 330                   | 98,2 | 265                     | 80,3 | 28,22             | 24,89     |
| 72 hours  | No    | 338                        | 98,8 | 307                     | 90,8 | 30,36             | 23,16     | 330                   | 98,2 | 296                     | 89,7 | 30,98             | 23,59     |
| 84 hours  | No    | 338                        | 98,8 | 276                     | 81,7 | 33,82             | 22,92     | 330                   | 98,2 | 255                     | 77,3 | 34,11             | 23,69     |
| 96 hours  | No    | 338                        | 98,8 | 300                     | 88,8 | 35,59             | 23,78     | 330                   | 98,2 | 301                     | 91,2 | 35,98             | 24,64     |
| 108 hours | No    | 337                        | 98,5 | 276                     | 81,9 | 37,95             | 23,80     | 327                   | 97,3 | 271                     | 82,9 | 39,03             | 24,85     |
| 120 hours | No    | 337                        | 98,5 | 309                     | 91,7 | 38,99             | 23,77     | 326                   | 97,0 | 286                     | 87,7 | 40,49             | 24,40     |
| 132 hours | No    | 337                        | 98,5 | 276                     | 81,9 | 41,42             | 23,18     | 326                   | 97,0 | 257                     | 78,8 | 43,07             | 24,13     |
| 144 hours | No    | 337                        | 98,5 | 297                     | 88,1 | 41,65             | 23,94     | 326                   | 97,0 | 283                     | 86,8 | 42,87             | 24,72     |
| 156 hours | No    | 336                        | 98,2 | 272                     | 81,0 | 43,18             | 23,93     | 326                   | 97,0 | 267                     | 81,9 | 44,74             | 24,79     |
| 168 hours | No    | 336                        | 98,2 | 295                     | 87,8 | 43,04             | 23,27     | 325                   | 96,7 | 284                     | 87,4 | 44,28             | 24,13     |
| 180 hours | No    | 335                        | 98,0 | 278                     | 83,0 | 44,33             | 24,76     | 324                   | 96,4 | 261                     | 80,6 | 47,01             | 23,50     |
| 192 hours | No    | 335                        | 98,0 | 291                     | 86,9 | 44,41             | 24,07     | 324                   | 96,4 | 277                     | 85,5 | 46,48             | 24,21     |
| 204 hours | No    | 335                        | 98,0 | 145                     | 43,3 | 46,21             | 25,11     | 324                   | 96,4 | 159                     | 49,1 | 47,37             | 25,11     |
| 216 hours | No    | 335                        | 98,0 | 165                     | 49,3 | 46,04             | 24,00     | 324                   | 96,4 | 150                     | 46,3 | 46,04             | 24,60     |
| 240 hours | No    | 336                        | 98,2 | 303                     | 90,2 | 46,71             | 24,23     | 324                   | 96,4 | 290                     | 89,5 | 49,01             | 24,10     |
| 264 hours | No    | 333                        | 97,4 | 306                     | 91,9 | 48,24             | 23,70     | 323                   | 96,1 | 287                     | 88,9 | 48,98             | 23,59     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|--|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|  |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name   | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 288 hours                                    | No    | 333                        | 97,4  | 300                     | 90,1 | 48,65             | 23,76     | 324                   | 96,4  | 289                     | 89,2 | 49,87             | 24,29     |
| 312 hours                                    | No    | 333                        | 97,4  | 301                     | 90,4 | 50,24             | 24,21     | 322                   | 95,8  | 286                     | 88,8 | 50,93             | 24,20     |
| 336 hours                                    | No    | 332                        | 97,1  | 296                     | 89,2 | 50,47             | 23,33     | 322                   | 95,8  | 286                     | 88,8 | 52,86             | 23,52     |
| 360 hours                                    | No    | 331                        | 96,8  | 302                     | 91,2 | 51,13             | 23,79     | 322                   | 95,8  | 279                     | 86,6 | 53,07             | 23,77     |
| 384 hours                                    | No    | 330                        | 96,5  | 290                     | 87,9 | 51,52             | 23,73     | 322                   | 95,8  | 284                     | 88,2 | 53,95             | 23,17     |
| 408 hours                                    | No    | 330                        | 96,5  | 292                     | 88,5 | 52,99             | 22,85     | 322                   | 95,8  | 274                     | 85,1 | 54,22             | 23,39     |
| 432 hours                                    | No    | 328                        | 95,9  | 295                     | 89,9 | 52,65             | 23,53     | 319                   | 94,9  | 275                     | 86,2 | 54,71             | 23,10     |
| 456 hours                                    | No    | 293                        | 85,7  | 259                     | 88,4 | 53,52             | 23,67     | 289                   | 86,0  | 249                     | 86,2 | 55,05             | 22,97     |
| 480 hours                                    | No    | 265                        | 77,5  | 235                     | 88,7 | 53,23             | 24,56     | 266                   | 79,2  | 226                     | 85,0 | 56,29             | 22,90     |
| 504 hours                                    | No    | 233                        | 68,1  | 206                     | 88,4 | 54,05             | 23,56     | 224                   | 66,7  | 189                     | 84,4 | 56,06             | 22,64     |
| 528 hours                                    | No    | 101                        | 29,5  | 76                      | 75,2 | 56,34             | 25,32     | 122                   | 36,3  | 101                     | 82,8 | 58,24             | 19,92     |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                                     | Yes   | 113                        | 100,0 | 110                     | 97,3 | 0,00              | 0,00      | 103                   | 100,0 | 101                     | 98,1 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                                     | Yes   | 113                        | 100,0 | 76                      | 67,3 | 5,93              | 15,52     | 103                   | 100,0 | 69                      | 67,0 | 4,84              | 20,98     |
| 24 hours                                     | Yes   | 113                        | 100,0 | 101                     | 89,4 | 11,15             | 20,00     | 103                   | 100,0 | 95                      | 92,2 | 11,08             | 22,12     |
| 36 hours                                     | Yes   | 111                        | 98,2  | 80                      | 72,1 | 15,25             | 20,92     | 101                   | 98,1  | 75                      | 74,3 | 14,39             | 24,45     |
| 48 hours                                     | Yes   | 112                        | 99,1  | 101                     | 90,2 | 20,48             | 19,90     | 101                   | 98,1  | 95                      | 94,1 | 18,53             | 24,10     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 60 hours  | Yes   | 111                        | 98,2 | 81                      | 73,0 | 23,59             | 21,16     | 100                   | 97,1 | 80                      | 80,0 | 24,11             | 26,64     |
| 72 hours  | Yes   | 111                        | 98,2 | 101                     | 91,0 | 25,97             | 21,00     | 100                   | 97,1 | 92                      | 92,0 | 25,58             | 24,15     |
| 84 hours  | Yes   | 111                        | 98,2 | 86                      | 77,5 | 30,00             | 21,02     | 100                   | 97,1 | 80                      | 80,0 | 27,89             | 25,18     |
| 96 hours  | Yes   | 111                        | 98,2 | 102                     | 91,9 | 30,19             | 23,12     | 100                   | 97,1 | 92                      | 92,0 | 30,39             | 25,37     |
| 108 hours | Yes   | 111                        | 98,2 | 82                      | 73,9 | 30,85             | 22,59     | 99                    | 96,1 | 76                      | 76,8 | 32,79             | 26,12     |
| 120 hours | Yes   | 111                        | 98,2 | 102                     | 91,9 | 34,12             | 21,91     | 98                    | 95,1 | 90                      | 91,8 | 32,82             | 25,15     |
| 132 hours | Yes   | 111                        | 98,2 | 93                      | 83,8 | 34,09             | 22,35     | 98                    | 95,1 | 80                      | 81,6 | 33,20             | 25,04     |
| 144 hours | Yes   | 111                        | 98,2 | 102                     | 91,9 | 35,18             | 23,67     | 98                    | 95,1 | 88                      | 89,8 | 35,36             | 25,47     |
| 156 hours | Yes   | 111                        | 98,2 | 80                      | 72,1 | 34,44             | 22,61     | 98                    | 95,1 | 74                      | 75,5 | 35,81             | 25,75     |
| 168 hours | Yes   | 111                        | 98,2 | 98                      | 88,3 | 36,53             | 23,30     | 99                    | 96,1 | 93                      | 93,9 | 36,52             | 24,52     |
| 180 hours | Yes   | 110                        | 97,3 | 82                      | 74,5 | 35,63             | 24,87     | 97                    | 94,2 | 79                      | 81,4 | 38,71             | 25,32     |
| 192 hours | Yes   | 110                        | 97,3 | 98                      | 89,1 | 38,13             | 23,85     | 97                    | 94,2 | 89                      | 91,8 | 36,91             | 24,47     |
| 204 hours | Yes   | 110                        | 97,3 | 42                      | 38,2 | 38,02             | 24,04     | 97                    | 94,2 | 48                      | 49,5 | 39,38             | 25,75     |
| 216 hours | Yes   | 110                        | 97,3 | 60                      | 54,5 | 40,32             | 22,28     | 97                    | 94,2 | 47                      | 48,5 | 37,15             | 24,35     |
| 240 hours | Yes   | 111                        | 98,2 | 100                     | 90,1 | 38,96             | 23,97     | 97                    | 94,2 | 91                      | 93,8 | 38,64             | 25,31     |
| 264 hours | Yes   | 109                        | 96,5 | 102                     | 93,6 | 41,08             | 23,58     | 96                    | 93,2 | 88                      | 91,7 | 39,92             | 24,93     |
| 288 hours | Yes   | 109                        | 96,5 | 96                      | 88,1 | 42,21             | 23,91     | 96                    | 93,2 | 87                      | 90,6 | 40,30             | 25,09     |
| 312 hours | Yes   | 109                        | 96,5 | 96                      | 88,1 | 43,21             | 23,26     | 96                    | 93,2 | 90                      | 93,8 | 41,79             | 24,22     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 336 hours | Yes   | 109                        | 96,5  | 95                      | 87,2 | 46,37             | 21,36     | 96                    | 93,2  | 90                      | 93,8 | 42,13             | 24,69     |
| 360 hours | Yes   | 109                        | 96,5  | 97                      | 89,0 | 45,88             | 22,83     | 96                    | 93,2  | 88                      | 91,7 | 42,68             | 24,06     |
| 384 hours | Yes   | 109                        | 96,5  | 98                      | 89,9 | 44,84             | 23,57     | 96                    | 93,2  | 88                      | 91,7 | 43,67             | 24,22     |
| 408 hours | Yes   | 109                        | 96,5  | 98                      | 89,9 | 46,35             | 22,47     | 96                    | 93,2  | 87                      | 90,6 | 44,47             | 24,28     |
| 432 hours | Yes   | 109                        | 96,5  | 98                      | 89,9 | 45,95             | 22,77     | 96                    | 93,2  | 87                      | 90,6 | 47,05             | 22,86     |
| 456 hours | Yes   | 99                         | 87,6  | 90                      | 90,9 | 46,99             | 23,11     | 82                    | 79,6  | 69                      | 84,1 | 47,49             | 23,86     |
| 480 hours | Yes   | 89                         | 78,8  | 79                      | 88,8 | 45,91             | 24,03     | 77                    | 74,8  | 65                      | 84,4 | 47,57             | 25,00     |
| 504 hours | Yes   | 79                         | 69,9  | 67                      | 84,8 | 46,45             | 22,92     | 66                    | 64,1  | 57                      | 86,4 | 48,89             | 24,24     |
| 528 hours | Yes   | 31                         | 27,4  | 20                      | 64,5 | 47,10             | 25,59     | 27                    | 26,2  | 21                      | 77,8 | 54,62             | 24,63     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 275                        | 100,0 | 266                     | 96,7 | 0,00              | 0,00      | 286                   | 100,0 | 279                     | 97,6 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 275                        | 100,0 | 212                     | 77,1 | 3,52              | 16,95     | 286                   | 100,0 | 229                     | 80,1 | 6,84              | 17,53     |
| 24 hours  | No    | 275                        | 100,0 | 249                     | 90,5 | 12,44             | 20,51     | 286                   | 100,0 | 268                     | 93,7 | 13,88             | 17,42     |
| 36 hours  | No    | 274                        | 99,6  | 213                     | 77,7 | 18,64             | 21,98     | 283                   | 99,0  | 219                     | 77,4 | 20,06             | 21,12     |
| 48 hours  | No    | 274                        | 99,6  | 251                     | 91,6 | 24,02             | 22,65     | 281                   | 98,3  | 263                     | 93,6 | 25,60             | 22,16     |
| 60 hours  | No    | 273                        | 99,3  | 208                     | 76,2 | 29,38             | 22,85     | 281                   | 98,3  | 223                     | 79,4 | 29,18             | 23,43     |
| 72 hours  | No    | 272                        | 98,9  | 247                     | 90,8 | 31,34             | 23,46     | 281                   | 98,3  | 253                     | 90,0 | 32,38             | 22,66     |
| 84 hours  | No    | 272                        | 98,9  | 225                     | 82,7 | 35,05             | 22,96     | 281                   | 98,3  | 213                     | 75,8 | 35,35             | 23,01     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 96 hours  | No    | 272                        | 98,9 | 238                     | 87,5 | 37,38             | 23,45     | 281                   | 98,3 | 253                     | 90,0 | 36,55             | 24,04     |
| 108 hours | No    | 271                        | 98,5 | 231                     | 85,2 | 40,14             | 23,25     | 278                   | 97,2 | 230                     | 82,7 | 40,10             | 24,26     |
| 120 hours | No    | 271                        | 98,5 | 246                     | 90,8 | 40,89             | 23,86     | 278                   | 97,2 | 239                     | 86,0 | 42,08             | 23,78     |
| 132 hours | No    | 271                        | 98,5 | 220                     | 81,2 | 43,86             | 22,70     | 278                   | 97,2 | 214                     | 77,0 | 45,46             | 23,04     |
| 144 hours | No    | 271                        | 98,5 | 236                     | 87,1 | 44,40             | 23,07     | 278                   | 97,2 | 238                     | 85,6 | 44,84             | 23,74     |
| 156 hours | No    | 270                        | 98,2 | 226                     | 83,7 | 45,58             | 23,32     | 278                   | 97,2 | 229                     | 82,4 | 46,49             | 24,10     |
| 168 hours | No    | 270                        | 98,2 | 236                     | 87,4 | 45,41             | 22,46     | 277                   | 96,9 | 238                     | 85,9 | 46,86             | 23,43     |
| 180 hours | No    | 270                        | 98,2 | 228                     | 84,4 | 47,25             | 23,54     | 277                   | 96,9 | 224                     | 80,9 | 48,94             | 22,84     |
| 192 hours | No    | 270                        | 98,2 | 233                     | 86,3 | 46,20             | 23,47     | 277                   | 96,9 | 234                     | 84,5 | 49,26             | 23,40     |
| 204 hours | No    | 270                        | 98,2 | 124                     | 45,9 | 48,31             | 24,61     | 277                   | 96,9 | 138                     | 49,8 | 50,56             | 24,25     |
| 216 hours | No    | 270                        | 98,2 | 127                     | 47,0 | 48,73             | 23,81     | 277                   | 96,9 | 124                     | 44,8 | 48,28             | 24,17     |
| 240 hours | No    | 270                        | 98,2 | 243                     | 90,0 | 49,40             | 23,22     | 277                   | 96,9 | 247                     | 89,2 | 52,23             | 22,92     |
| 264 hours | No    | 269                        | 97,8 | 244                     | 90,7 | 50,57             | 23,00     | 277                   | 96,9 | 244                     | 88,1 | 51,67             | 22,70     |
| 288 hours | No    | 269                        | 97,8 | 245                     | 91,1 | 50,48             | 23,03     | 278                   | 97,2 | 248                     | 89,2 | 52,64             | 23,50     |
| 312 hours | No    | 269                        | 97,8 | 246                     | 91,4 | 52,09             | 23,79     | 276                   | 96,5 | 244                     | 88,4 | 53,54             | 23,58     |
| 336 hours | No    | 268                        | 97,5 | 239                     | 89,2 | 51,76             | 23,78     | 276                   | 96,5 | 243                     | 88,0 | 55,88             | 22,34     |
| 360 hours | No    | 267                        | 97,1 | 241                     | 90,3 | 52,90             | 23,65     | 276                   | 96,5 | 239                     | 86,6 | 56,10             | 22,90     |
| 384 hours | No    | 265                        | 96,4 | 228                     | 86,0 | 53,95             | 22,92     | 276                   | 96,5 | 243                     | 88,0 | 57,36             | 21,86     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|                                    |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|------------------------------------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|                                    |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                               | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 408 hours                          | No    | 265                        | 96,4  | 232                     | 87,5  | 55,39             | 22,34     | 276                   | 96,5  | 235                     | 85,1  | 57,49             | 22,18     |
| 432 hours                          | No    | 263                        | 95,6  | 236                     | 89,7  | 55,30             | 23,11     | 273                   | 95,5  | 236                     | 86,4  | 57,09             | 22,30     |
| 456 hours                          | No    | 235                        | 85,5  | 206                     | 87,7  | 56,73             | 22,99     | 251                   | 87,8  | 221                     | 88,0  | 57,44             | 22,34     |
| 480 hours                          | No    | 214                        | 77,8  | 189                     | 88,3  | 56,36             | 23,65     | 229                   | 80,1  | 198                     | 86,5  | 59,07             | 21,60     |
| 504 hours                          | No    | 188                        | 68,4  | 168                     | 89,4  | 57,14             | 22,35     | 194                   | 67,8  | 165                     | 85,1  | 58,90             | 21,76     |
| 528 hours                          | No    | 89                         | 32,4  | 72                      | 80,9  | 58,04             | 23,79     | 110                   | 38,5  | 94                      | 85,5  | 58,94             | 19,69     |
| High-risk factor - Blood disorders |       |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                           | Yes   | 12                         | 100,0 | 12                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                           | Yes   | 12                         | 100,0 | 8                       | 66,7  | 2,50              | 5,90      | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | -2,29             | 11,83     |
| 24 hours                           | Yes   | 12                         | 100,0 | 11                      | 91,7  | 10,18             | 14,39     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 8,71              | 20,02     |
| 36 hours                           | Yes   | 11                         | 91,7  | 8                       | 72,7  | 20,63             | 19,30     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 19,63             | 20,35     |
| 48 hours                           | Yes   | 11                         | 91,7  | 11                      | 100,0 | 20,18             | 17,74     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 20,29             | 24,87     |
| 60 hours                           | Yes   | 11                         | 91,7  | 7                       | 63,6  | 23,29             | 11,22     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 26,75             | 26,36     |
| 72 hours                           | Yes   | 11                         | 91,7  | 10                      | 90,9  | 27,40             | 16,22     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 26,00             | 27,21     |
| 84 hours                           | Yes   | 11                         | 91,7  | 7                       | 63,6  | 27,86             | 14,72     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 34,50             | 25,72     |
| 96 hours                           | Yes   | 11                         | 91,7  | 9                       | 81,8  | 36,11             | 18,22     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 35,13             | 25,95     |
| 108 hours                          | Yes   | 11                         | 91,7  | 8                       | 72,7  | 41,63             | 16,43     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 40,63             | 23,84     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191666/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITT1AB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 120 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 9                       | 81,8  | 33,78             | 22,33     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 40,63             | 26,29     |
| 132 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 36,00             | 19,45     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 43,86             | 25,74     |
| 144 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 35,90             | 21,91     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 38,71             | 25,00     |
| 156 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 37,70             | 21,90     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 51,29             | 30,13     |
| 168 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 38,40             | 20,56     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 53,00             | 30,87     |
| 180 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 38,30             | 20,76     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 54,13             | 31,52     |
| 192 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 8                       | 72,7  | 44,75             | 19,92     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 53,29             | 33,39     |
| 204 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 7                       | 63,6  | 28,00             | 20,58     | 8                     | 100,0 | 4                       | 50,0  | 59,50             | 31,34     |
| 216 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 4                       | 36,4  | 50,50             | 24,50     | 8                     | 100,0 | 3                       | 37,5  | 47,67             | 36,53     |
| 240 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 40,90             | 22,28     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 58,88             | 30,28     |
| 264 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 9                       | 81,8  | 39,33             | 22,51     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 59,25             | 30,07     |
| 288 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 36,00             | 20,78     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 60,00             | 30,85     |
| 312 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 10                      | 90,9  | 37,50             | 23,36     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 60,13             | 30,33     |
| 336 hours | Yes   | 11                         | 91,7 | 11                      | 100,0 | 38,00             | 19,59     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 60,88             | 29,82     |
| 360 hours | Yes   | 10                         | 83,3 | 10                      | 100,0 | 40,50             | 24,94     | 8                     | 100,0 | 7                       | 87,5  | 57,71             | 30,61     |
| 384 hours | Yes   | 10                         | 83,3 | 10                      | 100,0 | 41,10             | 26,20     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 62,00             | 29,32     |
| 408 hours | Yes   | 10                         | 83,3 | 9                       | 90,0  | 44,67             | 24,03     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 61,63             | 29,08     |
| 432 hours | Yes   | 10                         | 83,3 | 10                      | 100,0 | 42,40             | 26,41     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 60,50             | 29,75     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 456 hours | Yes   | 7                          | 58,3  | 7                       | 100,0 | 36,14             | 24,31     | 8                     | 100,0 | 6                       | 75,0  | 63,67             | 28,47     |
| 480 hours | Yes   | 7                          | 58,3  | 7                       | 100,0 | 35,71             | 26,16     | 8                     | 100,0 | 8                       | 100,0 | 61,63             | 29,57     |
| 504 hours | Yes   | 7                          | 58,3  | 7                       | 100,0 | 37,14             | 26,10     | 6                     | 75,0  | 6                       | 100,0 | 64,33             | 34,17     |
| 528 hours | Yes   | 4                          | 33,3  | 2                       | 50,0  | 36,00             | 48,08     | 2                     | 25,0  | 2                       | 100,0 | 84,50             | 14,85     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline  | No    | 376                        | 100,0 | 364                     | 96,8  | 0,00              | 0,00      | 381                   | 100,0 | 372                     | 97,6  | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 376                        | 100,0 | 280                     | 74,5  | 4,21              | 16,80     | 381                   | 100,0 | 291                     | 76,4  | 6,58              | 18,46     |
| 24 hours  | No    | 376                        | 100,0 | 339                     | 90,2  | 12,13             | 20,52     | 381                   | 100,0 | 356                     | 93,4  | 13,24             | 18,77     |
| 36 hours  | No    | 374                        | 99,5  | 285                     | 76,2  | 17,64             | 21,80     | 376                   | 98,7  | 286                     | 76,1  | 18,58             | 22,19     |
| 48 hours  | No    | 375                        | 99,7  | 341                     | 90,9  | 23,09             | 22,07     | 374                   | 98,2  | 351                     | 93,9  | 23,79             | 22,86     |
| 60 hours  | No    | 373                        | 99,2  | 282                     | 75,6  | 27,87             | 22,71     | 373                   | 97,9  | 295                     | 79,1  | 27,87             | 24,36     |
| 72 hours  | No    | 372                        | 98,9  | 338                     | 90,9  | 29,85             | 23,05     | 373                   | 97,9  | 338                     | 90,6  | 30,66             | 23,17     |
| 84 hours  | No    | 372                        | 98,9  | 304                     | 81,7  | 33,79             | 22,67     | 373                   | 97,9  | 285                     | 76,4  | 33,28             | 23,81     |
| 96 hours  | No    | 372                        | 98,9  | 331                     | 89,0  | 35,20             | 23,70     | 373                   | 97,9  | 337                     | 90,3  | 34,90             | 24,52     |
| 108 hours | No    | 371                        | 98,7  | 305                     | 82,2  | 37,61             | 23,57     | 369                   | 96,9  | 298                     | 80,8  | 38,22             | 24,96     |
| 120 hours | No    | 371                        | 98,7  | 339                     | 91,4  | 39,04             | 23,52     | 368                   | 96,6  | 321                     | 87,2  | 39,52             | 24,47     |
| 132 hours | No    | 371                        | 98,7  | 303                     | 81,7  | 41,12             | 23,12     | 368                   | 96,6  | 287                     | 78,0  | 42,08             | 24,19     |
| 144 hours | No    | 371                        | 98,7  | 328                     | 88,4  | 41,79             | 23,66     | 368                   | 96,6  | 319                     | 86,7  | 42,36             | 24,57     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/programt\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 156 hours | No    | 370                        | 98,4 | 296                     | 80,0 | 42,84             | 23,69     | 368                   | 96,6 | 296                     | 80,4 | 43,71             | 24,79     |
| 168 hours | No    | 370                        | 98,4 | 324                     | 87,6 | 42,94             | 23,12     | 368                   | 96,6 | 324                     | 88,0 | 43,76             | 24,02     |
| 180 hours | No    | 369                        | 98,1 | 300                     | 81,3 | 44,37             | 24,52     | 366                   | 96,1 | 295                     | 80,6 | 46,06             | 23,69     |
| 192 hours | No    | 369                        | 98,1 | 323                     | 87,5 | 43,79             | 23,95     | 366                   | 96,1 | 316                     | 86,3 | 45,69             | 24,10     |
| 204 hours | No    | 369                        | 98,1 | 159                     | 43,1 | 46,48             | 24,74     | 366                   | 96,1 | 182                     | 49,7 | 47,41             | 24,95     |
| 216 hours | No    | 369                        | 98,1 | 183                     | 49,6 | 45,93             | 23,64     | 366                   | 96,1 | 168                     | 45,9 | 45,18             | 24,55     |
| 240 hours | No    | 370                        | 98,4 | 333                     | 90,0 | 46,52             | 23,94     | 366                   | 96,1 | 330                     | 90,2 | 48,32             | 24,15     |
| 264 hours | No    | 367                        | 97,6 | 337                     | 91,8 | 48,00             | 23,56     | 365                   | 95,8 | 324                     | 88,8 | 48,29             | 23,67     |
| 288 hours | No    | 367                        | 97,6 | 331                     | 90,2 | 48,52             | 23,55     | 366                   | 96,1 | 327                     | 89,3 | 49,18             | 24,32     |
| 312 hours | No    | 367                        | 97,6 | 332                     | 90,5 | 49,96             | 23,90     | 364                   | 95,5 | 326                     | 89,6 | 50,13             | 24,13     |
| 336 hours | No    | 366                        | 97,3 | 323                     | 88,3 | 50,64             | 23,24     | 364                   | 95,5 | 325                     | 89,3 | 51,95             | 23,61     |
| 360 hours | No    | 366                        | 97,3 | 328                     | 89,6 | 51,20             | 23,52     | 364                   | 95,5 | 320                     | 87,9 | 52,38             | 23,82     |
| 384 hours | No    | 364                        | 96,8 | 316                     | 86,8 | 51,53             | 23,34     | 364                   | 95,5 | 323                     | 88,7 | 53,52             | 23,13     |
| 408 hours | No    | 364                        | 96,8 | 321                     | 88,2 | 52,93             | 22,69     | 364                   | 95,5 | 314                     | 86,3 | 53,78             | 23,32     |
| 432 hours | No    | 362                        | 96,3 | 324                     | 89,5 | 52,87             | 23,24     | 361                   | 94,8 | 315                     | 87,3 | 54,23             | 22,69     |
| 456 hours | No    | 327                        | 87,0 | 289                     | 88,4 | 54,20             | 23,28     | 325                   | 85,3 | 284                     | 87,4 | 54,89             | 22,96     |
| 480 hours | No    | 296                        | 78,7 | 261                     | 88,2 | 53,75             | 24,02     | 298                   | 78,2 | 255                     | 85,6 | 56,05             | 22,80     |
| 504 hours | No    | 260                        | 69,1 | 228                     | 87,7 | 54,61             | 22,74     | 254                   | 66,7 | 216                     | 85,0 | 56,11             | 22,47     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |           |
|--|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|-----------|
|  |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |       | Statistics        |           |
| Name                                   | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 528 hours                              | No    | 116                        | 30,9  | 90                      | 77,6 | 56,10             | 24,03     | 135                   | 35,4  | 113                     | 83,7  | 57,68             | 20,46     |
| High-risk factor - Metabolic disorders |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |       |                   |           |
| Baseline                               | Yes   | 51                         | 100,0 | 49                      | 96,1 | 0,00              | 0,00      | 56                    | 100,0 | 56                      | 100,0 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                               | Yes   | 51                         | 100,0 | 42                      | 82,4 | 2,31              | 15,12     | 56                    | 100,0 | 45                      | 80,4  | 3,62              | 20,76     |
| 24 hours                               | Yes   | 51                         | 100,0 | 47                      | 92,2 | 8,83              | 17,12     | 56                    | 100,0 | 53                      | 94,6  | 14,38             | 20,30     |
| 36 hours                               | Yes   | 49                         | 96,1  | 39                      | 79,6 | 15,33             | 16,03     | 56                    | 100,0 | 46                      | 82,1  | 21,48             | 22,60     |
| 48 hours                               | Yes   | 49                         | 96,1  | 43                      | 87,8 | 18,28             | 19,19     | 56                    | 100,0 | 53                      | 94,6  | 28,45             | 24,61     |
| 60 hours                               | Yes   | 49                         | 96,1  | 37                      | 75,5 | 22,46             | 19,33     | 56                    | 100,0 | 43                      | 76,8  | 35,21             | 25,02     |
| 72 hours                               | Yes   | 49                         | 96,1  | 43                      | 87,8 | 24,16             | 20,56     | 56                    | 100,0 | 54                      | 96,4  | 34,98             | 25,35     |
| 84 hours                               | Yes   | 49                         | 96,1  | 41                      | 83,7 | 27,83             | 18,20     | 56                    | 100,0 | 46                      | 82,1  | 37,33             | 25,43     |
| 96 hours                               | Yes   | 49                         | 96,1  | 45                      | 91,8 | 28,29             | 20,92     | 56                    | 100,0 | 50                      | 89,3  | 36,10             | 27,15     |
| 108 hours                              | Yes   | 49                         | 96,1  | 40                      | 81,6 | 30,93             | 19,66     | 54                    | 96,4  | 45                      | 83,3  | 41,24             | 27,95     |
| 120 hours                              | Yes   | 49                         | 96,1  | 46                      | 93,9 | 32,61             | 20,48     | 53                    | 94,6  | 44                      | 83,0  | 40,64             | 27,92     |
| 132 hours                              | Yes   | 49                         | 96,1  | 40                      | 81,6 | 33,18             | 20,08     | 53                    | 94,6  | 42                      | 79,2  | 45,98             | 25,21     |
| 144 hours                              | Yes   | 49                         | 96,1  | 40                      | 81,6 | 35,60             | 23,49     | 53                    | 94,6  | 47                      | 88,7  | 43,36             | 24,24     |
| 156 hours                              | Yes   | 49                         | 96,1  | 40                      | 81,6 | 35,48             | 22,28     | 53                    | 94,6  | 40                      | 75,5  | 47,95             | 27,67     |
| 168 hours                              | Yes   | 49                         | 96,1  | 42                      | 85,7 | 36,67             | 20,92     | 53                    | 94,6  | 47                      | 88,7  | 43,53             | 23,55     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 180 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 39                      | 81,3 | 37,44             | 23,27     | 53                    | 94,6 | 43                      | 81,1 | 50,60             | 23,50     |
| 192 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 43                      | 89,6 | 37,28             | 22,05     | 53                    | 94,6 | 49                      | 92,5 | 46,55             | 24,36     |
| 204 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 17                      | 35,4 | 32,59             | 24,62     | 53                    | 94,6 | 25                      | 47,2 | 52,32             | 23,21     |
| 216 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 26                      | 54,2 | 42,81             | 19,22     | 53                    | 94,6 | 31                      | 58,5 | 42,87             | 27,33     |
| 240 hours | Yes   | 49                         | 96,1 | 47                      | 95,9 | 38,40             | 22,02     | 53                    | 94,6 | 49                      | 92,5 | 48,04             | 24,22     |
| 264 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 46                      | 95,8 | 40,11             | 21,83     | 53                    | 94,6 | 50                      | 94,3 | 47,54             | 24,62     |
| 288 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 45                      | 93,8 | 40,58             | 22,60     | 53                    | 94,6 | 52                      | 98,1 | 48,60             | 25,98     |
| 312 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 46                      | 95,8 | 42,24             | 21,82     | 53                    | 94,6 | 49                      | 92,5 | 48,27             | 26,87     |
| 336 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 42                      | 87,5 | 43,38             | 22,25     | 53                    | 94,6 | 52                      | 98,1 | 51,06             | 26,04     |
| 360 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 41                      | 85,4 | 44,49             | 22,95     | 53                    | 94,6 | 52                      | 98,1 | 52,02             | 23,16     |
| 384 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 43                      | 89,6 | 44,60             | 23,07     | 53                    | 94,6 | 52                      | 98,1 | 51,92             | 23,27     |
| 408 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 42                      | 87,5 | 45,45             | 21,99     | 53                    | 94,6 | 50                      | 94,3 | 52,94             | 22,86     |
| 432 hours | Yes   | 48                         | 94,1 | 41                      | 85,4 | 45,56             | 22,27     | 53                    | 94,6 | 50                      | 94,3 | 53,94             | 23,49     |
| 456 hours | Yes   | 44                         | 86,3 | 39                      | 88,6 | 47,18             | 22,43     | 44                    | 78,6 | 40                      | 90,9 | 55,95             | 23,93     |
| 480 hours | Yes   | 37                         | 72,5 | 33                      | 89,2 | 46,42             | 21,59     | 37                    | 66,1 | 34                      | 91,9 | 56,09             | 22,78     |
| 504 hours | Yes   | 33                         | 64,7 | 30                      | 90,9 | 46,00             | 21,77     | 33                    | 58,9 | 30                      | 90,9 | 57,53             | 24,94     |
| 528 hours | Yes   | 16                         | 31,4 | 14                      | 87,5 | 45,57             | 21,59     | 17                    | 30,4 | 16                      | 94,1 | 66,81             | 19,86     |
|           |       |                            |      |                         |      |                   |           |                       |      |                         |      |                   |           |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\programt\_eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\outputt\_eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| Baseline  | No    | 337                        | 100,0 | 327                     | 97,0 | 0,00              | 0,00      | 333                   | 100,0 | 324                     | 97,3 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 337                        | 100,0 | 246                     | 73,0 | 4,48              | 16,84     | 333                   | 100,0 | 253                     | 76,0 | 6,87              | 17,91     |
| 24 hours  | No    | 337                        | 100,0 | 303                     | 89,9 | 12,57             | 20,78     | 333                   | 100,0 | 310                     | 93,1 | 12,94             | 18,53     |
| 36 hours  | No    | 336                        | 99,7  | 254                     | 75,6 | 18,08             | 22,46     | 328                   | 98,5  | 248                     | 75,6 | 18,08             | 22,03     |
| 48 hours  | No    | 337                        | 100,0 | 309                     | 91,7 | 23,66             | 22,23     | 326                   | 97,9  | 305                     | 93,6 | 22,90             | 22,49     |
| 60 hours  | No    | 335                        | 99,4  | 252                     | 75,2 | 28,54             | 22,86     | 325                   | 97,6  | 260                     | 80,0 | 26,63             | 24,10     |
| 72 hours  | No    | 334                        | 99,1  | 305                     | 91,3 | 30,57             | 23,10     | 325                   | 97,6  | 291                     | 89,5 | 29,75             | 22,76     |
| 84 hours  | No    | 334                        | 99,1  | 270                     | 80,8 | 34,54             | 23,00     | 325                   | 97,6  | 247                     | 76,0 | 32,57             | 23,48     |
| 96 hours  | No    | 334                        | 99,1  | 295                     | 88,3 | 36,28             | 23,78     | 325                   | 97,6  | 295                     | 90,8 | 34,71             | 24,08     |
| 108 hours | No    | 333                        | 98,8  | 273                     | 82,0 | 38,70             | 23,77     | 323                   | 97,0  | 261                     | 80,8 | 37,78             | 24,35     |
| 120 hours | No    | 333                        | 98,8  | 302                     | 90,7 | 39,86             | 23,79     | 323                   | 97,0  | 285                     | 88,2 | 39,38             | 23,95     |
| 132 hours | No    | 333                        | 98,8  | 273                     | 82,0 | 42,10             | 23,21     | 323                   | 97,0  | 252                     | 78,0 | 41,48             | 24,00     |
| 144 hours | No    | 333                        | 98,8  | 298                     | 89,5 | 42,42             | 23,53     | 323                   | 97,0  | 279                     | 86,4 | 42,10             | 24,63     |
| 156 hours | No    | 332                        | 98,5  | 266                     | 80,1 | 43,75             | 23,66     | 323                   | 97,0  | 263                     | 81,4 | 43,26             | 24,45     |
| 168 hours | No    | 332                        | 98,5  | 292                     | 88,0 | 43,68             | 23,22     | 323                   | 97,0  | 284                     | 87,9 | 44,02             | 24,30     |
| 180 hours | No    | 332                        | 98,5  | 271                     | 81,6 | 45,15             | 24,45     | 321                   | 96,4  | 260                     | 81,0 | 45,56             | 23,93     |
| 192 hours | No    | 332                        | 98,5  | 288                     | 86,7 | 44,79             | 23,98     | 321                   | 96,4  | 274                     | 85,4 | 45,73             | 24,33     |
| 204 hours | No    | 332                        | 98,5  | 149                     | 44,9 | 47,20             | 24,46     | 321                   | 96,4  | 161                     | 50,2 | 46,95             | 25,33     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|   |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|---|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|   |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name  | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 216 hours                                     | No    | 332                        | 98,5  | 161                     | 48,5 | 46,55             | 24,25     | 321                   | 96,4  | 140                     | 43,6 | 45,74             | 24,10     |
| 240 hours                                     | No    | 332                        | 98,5  | 296                     | 89,2 | 47,62             | 23,95     | 321                   | 96,4  | 289                     | 90,0 | 48,66             | 24,37     |
| 264 hours                                     | No    | 330                        | 97,9  | 300                     | 90,9 | 48,95             | 23,61     | 320                   | 96,1  | 282                     | 88,1 | 48,73             | 23,75     |
| 288 hours                                     | No    | 330                        | 97,9  | 296                     | 89,7 | 49,30             | 23,50     | 321                   | 96,4  | 283                     | 88,2 | 49,59             | 24,26     |
| 312 hours                                     | No    | 330                        | 97,9  | 296                     | 89,7 | 50,74             | 24,09     | 319                   | 95,8  | 285                     | 89,3 | 50,73             | 23,85     |
| 336 hours                                     | No    | 329                        | 97,6  | 292                     | 88,8 | 51,21             | 23,22     | 319                   | 95,8  | 281                     | 88,1 | 52,37             | 23,36     |
| 360 hours                                     | No    | 328                        | 97,3  | 297                     | 90,5 | 51,76             | 23,59     | 319                   | 95,8  | 275                     | 86,2 | 52,58             | 24,12     |
| 384 hours                                     | No    | 326                        | 96,7  | 283                     | 86,8 | 52,21             | 23,39     | 319                   | 95,8  | 279                     | 87,5 | 54,06             | 23,31     |
| 408 hours                                     | No    | 326                        | 96,7  | 288                     | 88,3 | 53,76             | 22,68     | 319                   | 95,8  | 272                     | 85,3 | 54,16             | 23,60     |
| 432 hours                                     | No    | 324                        | 96,1  | 293                     | 90,4 | 53,53             | 23,39     | 316                   | 94,9  | 273                     | 86,4 | 54,47             | 22,78     |
| 456 hours                                     | No    | 290                        | 86,1  | 257                     | 88,6 | 54,77             | 23,45     | 289                   | 86,8  | 250                     | 86,5 | 54,93             | 22,97     |
| 480 hours                                     | No    | 266                        | 78,9  | 235                     | 88,3 | 54,24             | 24,43     | 269                   | 80,8  | 229                     | 85,1 | 56,24             | 23,06     |
| 504 hours                                     | No    | 234                        | 69,4  | 205                     | 87,6 | 55,28             | 22,96     | 227                   | 68,2  | 192                     | 84,6 | 56,15             | 22,50     |
| 528 hours                                     | No    | 104                        | 30,9  | 78                      | 75,0 | 57,47             | 24,64     | 120                   | 36,0  | 99                      | 82,5 | 56,75             | 20,50     |
|   |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline                                      | Yes   | 36                         | 100,0 | 34                      | 94,4 | 0,00              | 0,00      | 48                    | 100,0 | 46                      | 95,8 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours                                      | Yes   | 36                         | 100,0 | 32                      | 88,9 | -0,38             | 13,74     | 48                    | 100,0 | 35                      | 72,9 | 8,54              | 20,04     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_Base\prod\program\eff\_mean2.sas

Output: root\otm\otl\_studies\F07191686\CDT70160\CV40818\data\_analysis\ACE\_sNDA\_DATA\prod\output\eff\_mean2\_sg\_VAS\_ITTIAB.sls

13AUG2020 10:37

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 24 hours  | Yes   | 36                         | 100,0 | 31                      | 86,1 | 7,32              | 18,19     | 48                    | 100,0 | 44                      | 91,7 | 10,75             | 21,95     |
| 36 hours  | Yes   | 35                         | 97,2  | 30                      | 85,7 | 12,37             | 21,59     | 46                    | 95,8  | 33                      | 71,7 | 18,06             | 23,02     |
| 48 hours  | Yes   | 35                         | 97,2  | 32                      | 91,4 | 21,19             | 24,98     | 46                    | 95,8  | 40                      | 87,0 | 24,28             | 21,94     |
| 60 hours  | Yes   | 35                         | 97,2  | 28                      | 80,0 | 26,32             | 27,12     | 46                    | 95,8  | 31                      | 67,4 | 26,23             | 28,07     |
| 72 hours  | Yes   | 35                         | 97,2  | 31                      | 88,6 | 31,81             | 30,31     | 46                    | 95,8  | 37                      | 80,4 | 27,59             | 22,31     |
| 84 hours  | Yes   | 35                         | 97,2  | 29                      | 82,9 | 36,34             | 27,10     | 46                    | 95,8  | 31                      | 67,4 | 32,68             | 23,83     |
| 96 hours  | Yes   | 35                         | 97,2  | 30                      | 85,7 | 37,00             | 30,51     | 46                    | 95,8  | 38                      | 82,6 | 34,47             | 23,70     |
| 108 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 27                      | 77,1 | 41,74             | 27,51     | 45                    | 93,8  | 35                      | 77,8 | 37,20             | 24,04     |
| 120 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 30                      | 85,7 | 39,43             | 31,93     | 45                    | 93,8  | 39                      | 86,7 | 41,23             | 23,22     |
| 132 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 27                      | 77,1 | 46,07             | 28,68     | 45                    | 93,8  | 31                      | 68,9 | 40,94             | 24,39     |
| 144 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 28                      | 80,0 | 41,43             | 33,50     | 45                    | 93,8  | 39                      | 86,7 | 40,92             | 25,01     |
| 156 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 27                      | 77,1 | 44,33             | 29,53     | 45                    | 93,8  | 39                      | 86,7 | 42,36             | 23,65     |
| 168 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 29                      | 82,9 | 44,93             | 28,62     | 45                    | 93,8  | 38                      | 84,4 | 43,84             | 24,73     |
| 180 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 28                      | 80,0 | 45,86             | 31,88     | 45                    | 93,8  | 33                      | 73,3 | 43,52             | 23,40     |
| 192 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 30                      | 85,7 | 40,47             | 33,21     | 45                    | 93,8  | 35                      | 77,8 | 47,23             | 24,32     |
| 204 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 17                      | 48,6 | 47,65             | 34,52     | 45                    | 93,8  | 23                      | 51,1 | 49,74             | 23,40     |
| 216 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 19                      | 54,3 | 43,89             | 29,90     | 45                    | 93,8  | 22                      | 48,9 | 49,32             | 24,36     |
| 240 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 33                      | 94,3 | 47,45             | 31,10     | 45                    | 93,8  | 39                      | 86,7 | 51,64             | 23,84     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |      | Statistics        |           | Patients              |       |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 264 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 31                      | 88,6 | 49,68             | 28,59     | 45                    | 93,8  | 38                      | 84,4 | 49,45             | 25,35     |
| 288 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 32                      | 91,4 | 50,34             | 29,17     | 45                    | 93,8  | 40                      | 88,9 | 51,83             | 25,68     |
| 312 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 30                      | 85,7 | 51,60             | 30,84     | 45                    | 93,8  | 38                      | 84,4 | 52,34             | 26,84     |
| 336 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 33                      | 94,3 | 49,58             | 32,23     | 45                    | 93,8  | 39                      | 86,7 | 53,90             | 25,59     |
| 360 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 32                      | 91,4 | 47,41             | 30,37     | 45                    | 93,8  | 37                      | 82,2 | 54,54             | 25,40     |
| 384 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 30                      | 85,7 | 49,40             | 31,20     | 45                    | 93,8  | 41                      | 91,1 | 55,63             | 25,14     |
| 408 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 26                      | 74,3 | 53,54             | 29,54     | 45                    | 93,8  | 38                      | 84,4 | 55,03             | 25,33     |
| 432 hours | Yes   | 35                         | 97,2  | 31                      | 88,6 | 52,65             | 29,01     | 44                    | 91,7  | 39                      | 88,6 | 58,03             | 24,01     |
| 456 hours | Yes   | 34                         | 94,4  | 29                      | 85,3 | 54,62             | 28,55     | 41                    | 85,4  | 34                      | 82,9 | 58,06             | 24,25     |
| 480 hours | Yes   | 31                         | 86,1  | 26                      | 83,9 | 52,92             | 27,39     | 38                    | 79,2  | 32                      | 84,2 | 59,28             | 23,48     |
| 504 hours | Yes   | 27                         | 75,0  | 24                      | 88,9 | 54,29             | 24,01     | 31                    | 64,6  | 27                      | 87,1 | 59,78             | 24,18     |
| 528 hours | Yes   | 10                         | 27,8  | 9                       | 90,0 | 51,56             | 33,48     | 20                    | 41,7  | 15                      | 75,0 | 62,80             | 22,99     |
|           |       |                            |       |                         |      |                   |           |                       |       |                         |      |                   |           |
| Baseline  | No    | 352                        | 100,0 | 342                     | 97,2 | 0,00              | 0,00      | 341                   | 100,0 | 334                     | 97,9 | 0,00              | 0,00      |
| 12 hours  | No    | 352                        | 100,0 | 256                     | 72,7 | 4,73              | 16,85     | 341                   | 100,0 | 263                     | 77,1 | 6,09              | 18,16     |
| 24 hours  | No    | 352                        | 100,0 | 319                     | 90,6 | 12,53             | 20,51     | 341                   | 100,0 | 319                     | 93,5 | 13,48             | 18,31     |
| 36 hours  | No    | 350                        | 99,4  | 263                     | 75,1 | 18,33             | 21,69     | 338                   | 99,1  | 261                     | 77,2 | 18,68             | 22,04     |
| 48 hours  | No    | 351                        | 99,7  | 320                     | 91,2 | 23,18             | 21,64     | 336                   | 98,5  | 318                     | 94,6 | 23,65             | 23,01     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 60 hours  | No    | 349                        | 99,1 | 261                     | 74,8 | 27,92             | 22,01     | 335                   | 98,2 | 272                     | 81,2 | 28,03             | 23,97     |
| 72 hours  | No    | 348                        | 98,9 | 317                     | 91,1 | 29,58             | 22,06     | 335                   | 98,2 | 308                     | 91,9 | 30,92             | 23,34     |
| 84 hours  | No    | 348                        | 98,9 | 282                     | 81,0 | 33,38             | 22,03     | 335                   | 98,2 | 262                     | 78,2 | 33,39             | 23,86     |
| 96 hours  | No    | 348                        | 98,9 | 310                     | 89,1 | 35,05             | 22,82     | 335                   | 98,2 | 307                     | 91,6 | 34,96             | 24,65     |
| 108 hours | No    | 347                        | 98,6 | 286                     | 82,4 | 37,33             | 23,00     | 332                   | 97,4 | 271                     | 81,6 | 38,43             | 25,04     |
| 120 hours | No    | 347                        | 98,6 | 318                     | 91,6 | 38,85             | 22,59     | 331                   | 97,1 | 290                     | 87,6 | 39,32             | 24,67     |
| 132 hours | No    | 347                        | 98,6 | 286                     | 82,4 | 40,47             | 22,39     | 331                   | 97,1 | 263                     | 79,5 | 42,26             | 24,20     |
| 144 hours | No    | 347                        | 98,6 | 310                     | 89,3 | 41,63             | 22,56     | 331                   | 97,1 | 287                     | 86,7 | 42,47             | 24,52     |
| 156 hours | No    | 346                        | 98,3 | 279                     | 80,6 | 42,51             | 23,02     | 331                   | 97,1 | 264                     | 79,8 | 44,11             | 25,11     |
| 168 hours | No    | 346                        | 98,3 | 305                     | 88,2 | 42,60             | 22,48     | 331                   | 97,1 | 293                     | 88,5 | 43,97             | 24,13     |
| 180 hours | No    | 345                        | 98,0 | 282                     | 81,7 | 44,01             | 23,60     | 329                   | 96,5 | 270                     | 82,1 | 46,61             | 23,98     |
| 192 hours | No    | 345                        | 98,0 | 301                     | 87,2 | 44,15             | 22,74     | 329                   | 96,5 | 288                     | 87,5 | 45,69             | 24,33     |
| 204 hours | No    | 345                        | 98,0 | 149                     | 43,2 | 45,48             | 23,60     | 329                   | 96,5 | 163                     | 49,5 | 47,38             | 25,34     |
| 216 hours | No    | 345                        | 98,0 | 168                     | 48,7 | 46,27             | 22,88     | 329                   | 96,5 | 149                     | 45,3 | 44,62             | 24,73     |
| 240 hours | No    | 346                        | 98,3 | 310                     | 89,6 | 46,24             | 23,04     | 329                   | 96,5 | 299                     | 90,9 | 48,17             | 24,39     |
| 264 hours | No    | 343                        | 97,4 | 315                     | 91,8 | 47,58             | 23,03     | 328                   | 96,2 | 294                     | 89,6 | 48,44             | 23,69     |
| 288 hours | No    | 343                        | 97,4 | 309                     | 90,1 | 47,92             | 22,93     | 329                   | 96,5 | 295                     | 89,7 | 49,11             | 24,36     |
| 312 hours | No    | 343                        | 97,4 | 312                     | 91,0 | 49,41             | 23,23     | 327                   | 95,9 | 296                     | 90,5 | 50,12             | 23,98     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION:** Intent to Treat Infected Population A vs. B

**ENDPOINT:** Change from Baseline in EQ VAS

**MODEL:** --

**STUDY:** CV40818

**Compliance and Mean**

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                         |      |                   |           | Oseltamivir (N=389)   |      |                         |      |                   |           |
|-----------|-------|----------------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------------------|-----------|
|           |       | Patients                   |      |                         |      | Statistics        |           | Patients              |      |                         |      | Statistics        |           |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) | in study <sup>1</sup> | %    | with value <sup>1</sup> | %    | Mean <sup>2</sup> | SD (Mean) |
| 336 hours | No    | 342                        | 97,2 | 301                     | 88,0 | 50,30             | 22,07     | 327                   | 95,9 | 294                     | 89,9 | 51,94             | 23,55     |
| 360 hours | No    | 341                        | 96,9 | 306                     | 89,7 | 51,25             | 22,81     | 327                   | 95,9 | 290                     | 88,7 | 52,23             | 23,78     |
| 384 hours | No    | 339                        | 96,3 | 296                     | 87,3 | 51,39             | 22,58     | 327                   | 95,9 | 290                     | 88,7 | 53,45             | 23,04     |
| 408 hours | No    | 339                        | 96,3 | 304                     | 89,7 | 52,63             | 22,11     | 327                   | 95,9 | 284                     | 86,9 | 53,83             | 23,24     |
| 432 hours | No    | 337                        | 95,7 | 303                     | 89,9 | 52,54             | 22,77     | 325                   | 95,3 | 284                     | 87,4 | 53,88             | 22,69     |
| 456 hours | No    | 300                        | 85,2 | 267                     | 89,0 | 53,68             | 22,86     | 292                   | 85,6 | 256                     | 87,7 | 54,68             | 22,92     |
| 480 hours | No    | 272                        | 77,3 | 242                     | 89,0 | 53,32             | 23,89     | 268                   | 78,6 | 231                     | 86,2 | 55,80             | 22,93     |
| 504 hours | No    | 240                        | 68,2 | 211                     | 87,9 | 54,07             | 22,92     | 229                   | 67,2 | 195                     | 85,2 | 55,86             | 22,62     |
| 528 hours | No    | 110                        | 31,3 | 83                      | 75,5 | 56,11             | 23,52     | 117                   | 34,3 | 100                     | 85,5 | 57,45             | 20,29     |
|           |       |                            |      |                         |      |                   |           |                       |      |                         |      |                   |           |

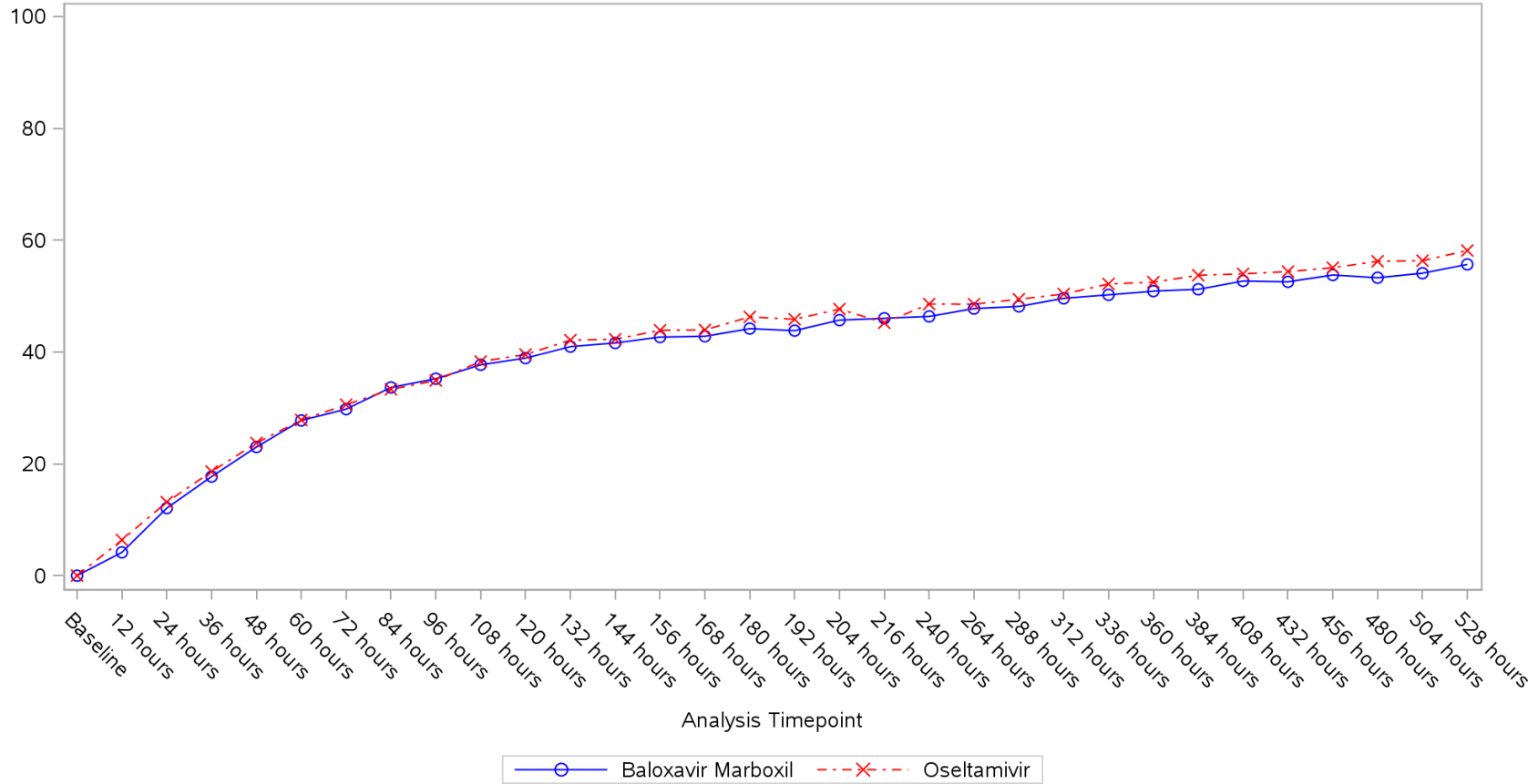
<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

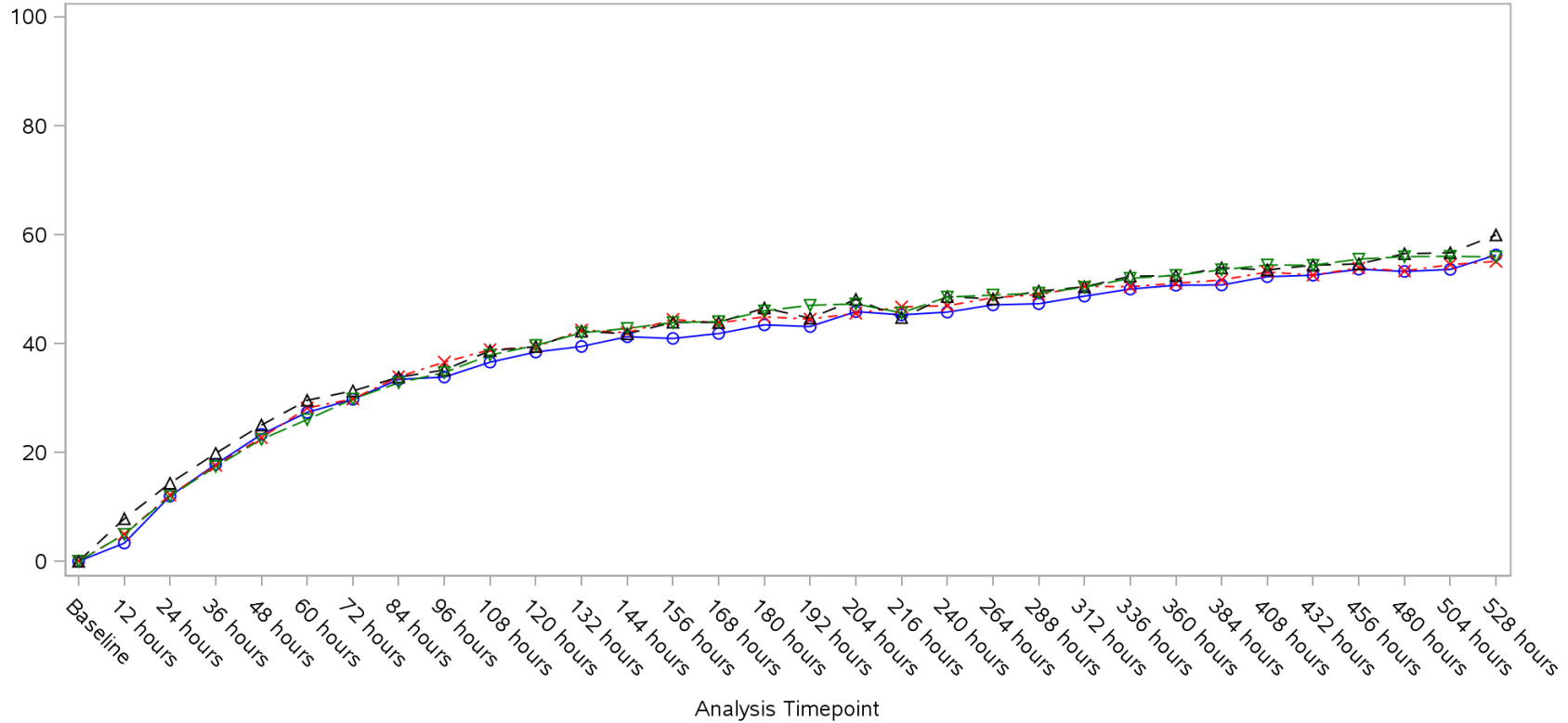
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

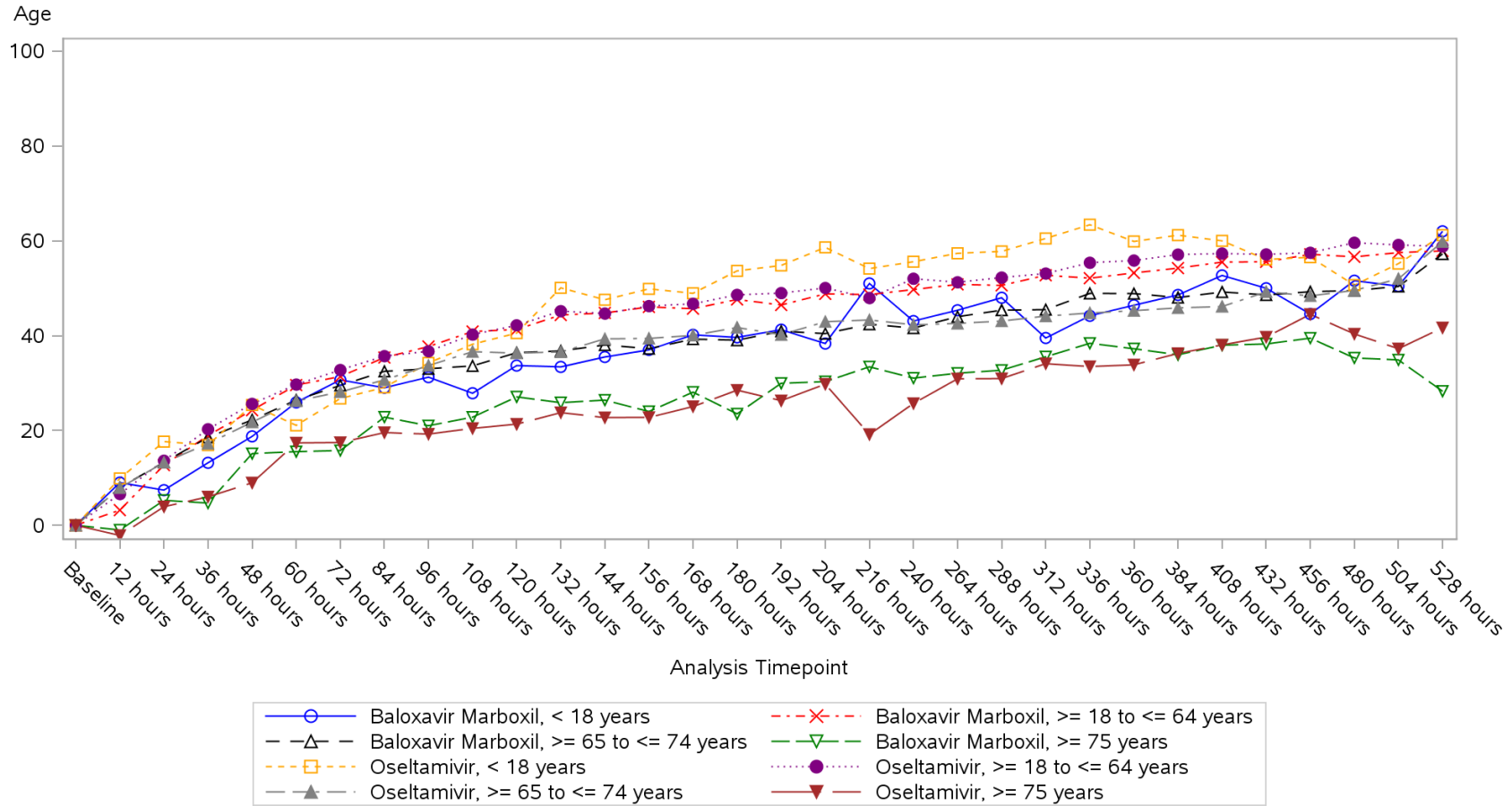
Sex



—○— Baloxavir Marboxil, Male     - - - × - - - Baloxavir Marboxil, Female  
- - △ - - Oseltamivir, Male     - - - ▽ - - - Oseltamivir, Female

Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

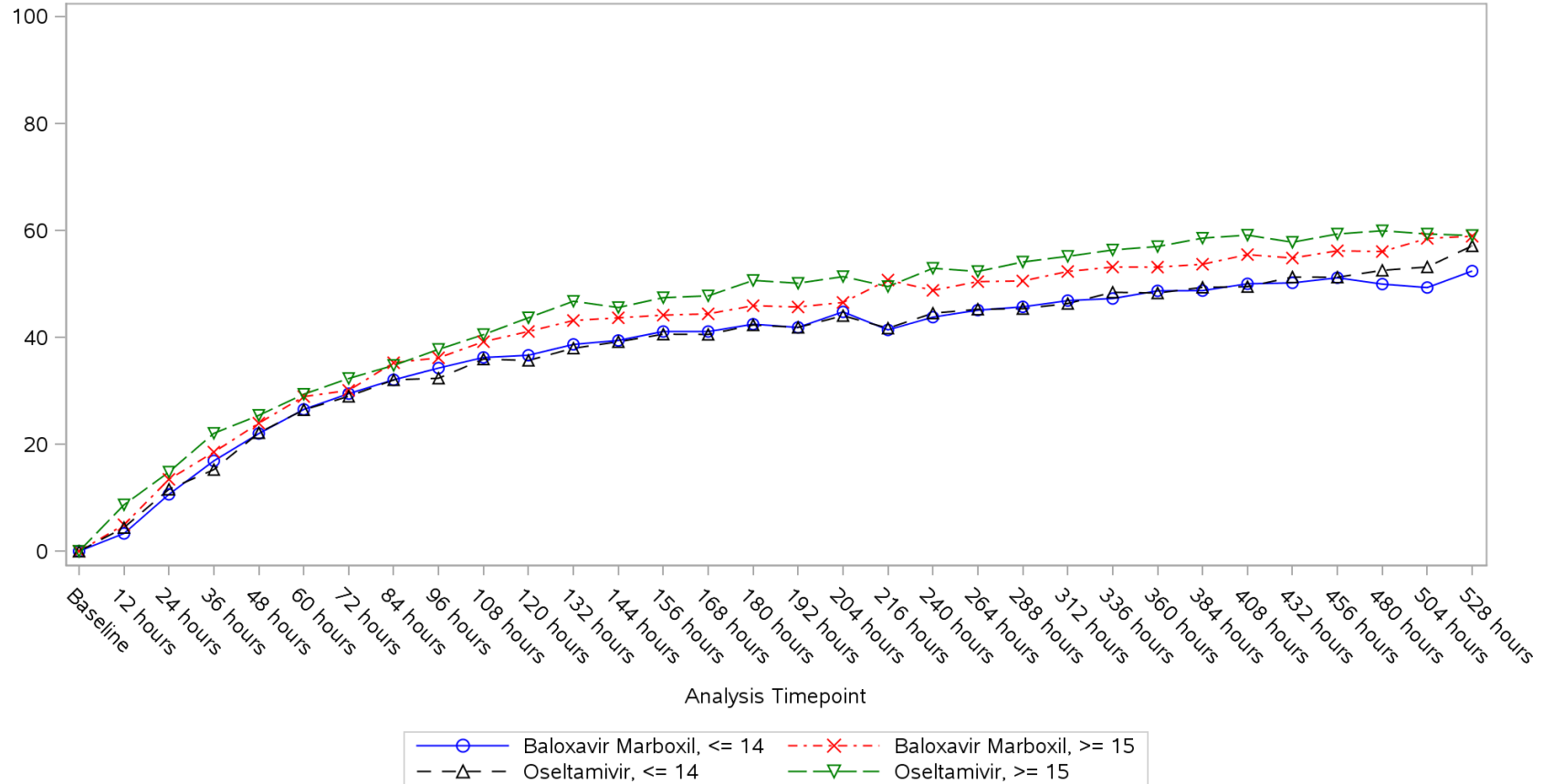


Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

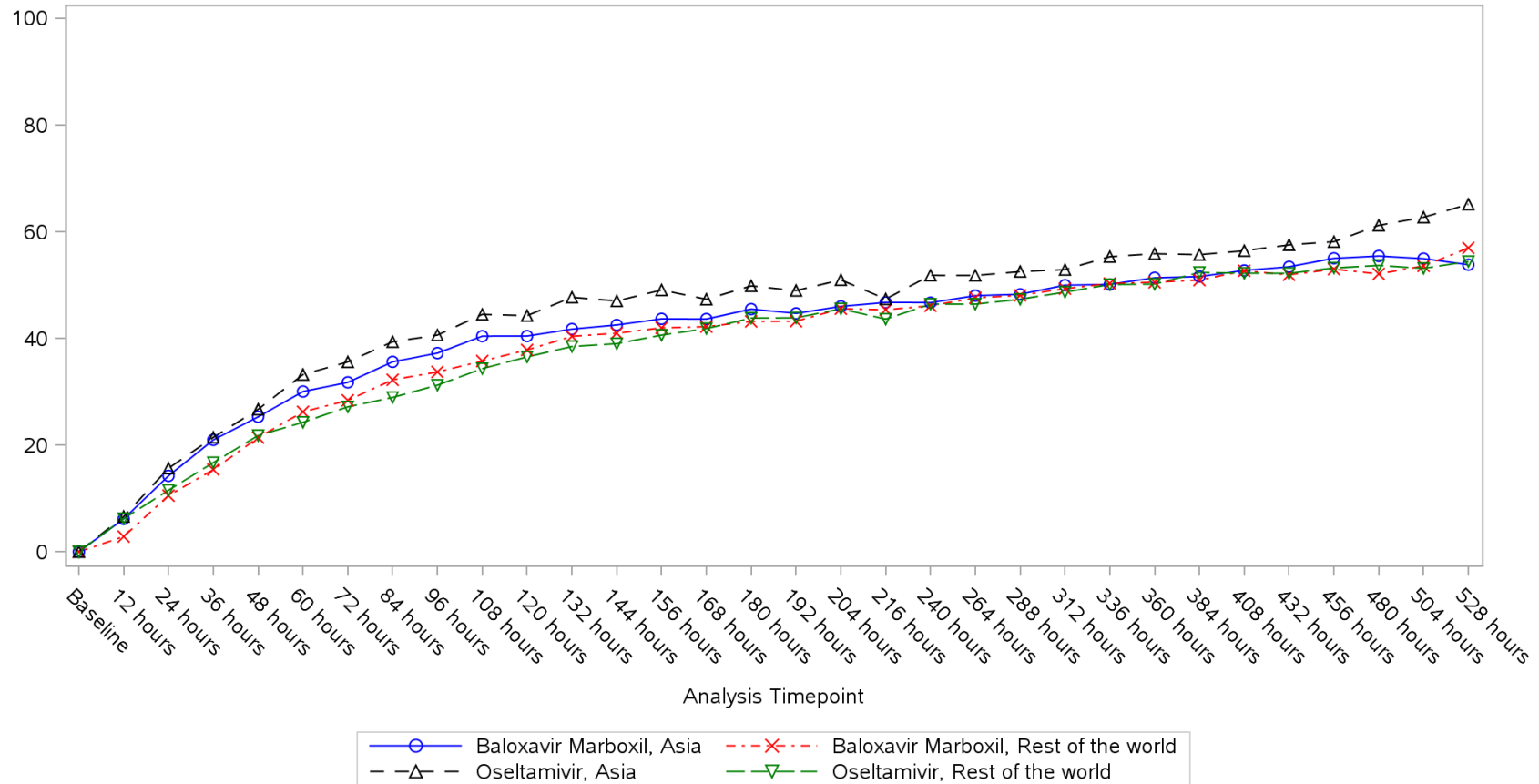
Composite symptom score at baseline



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

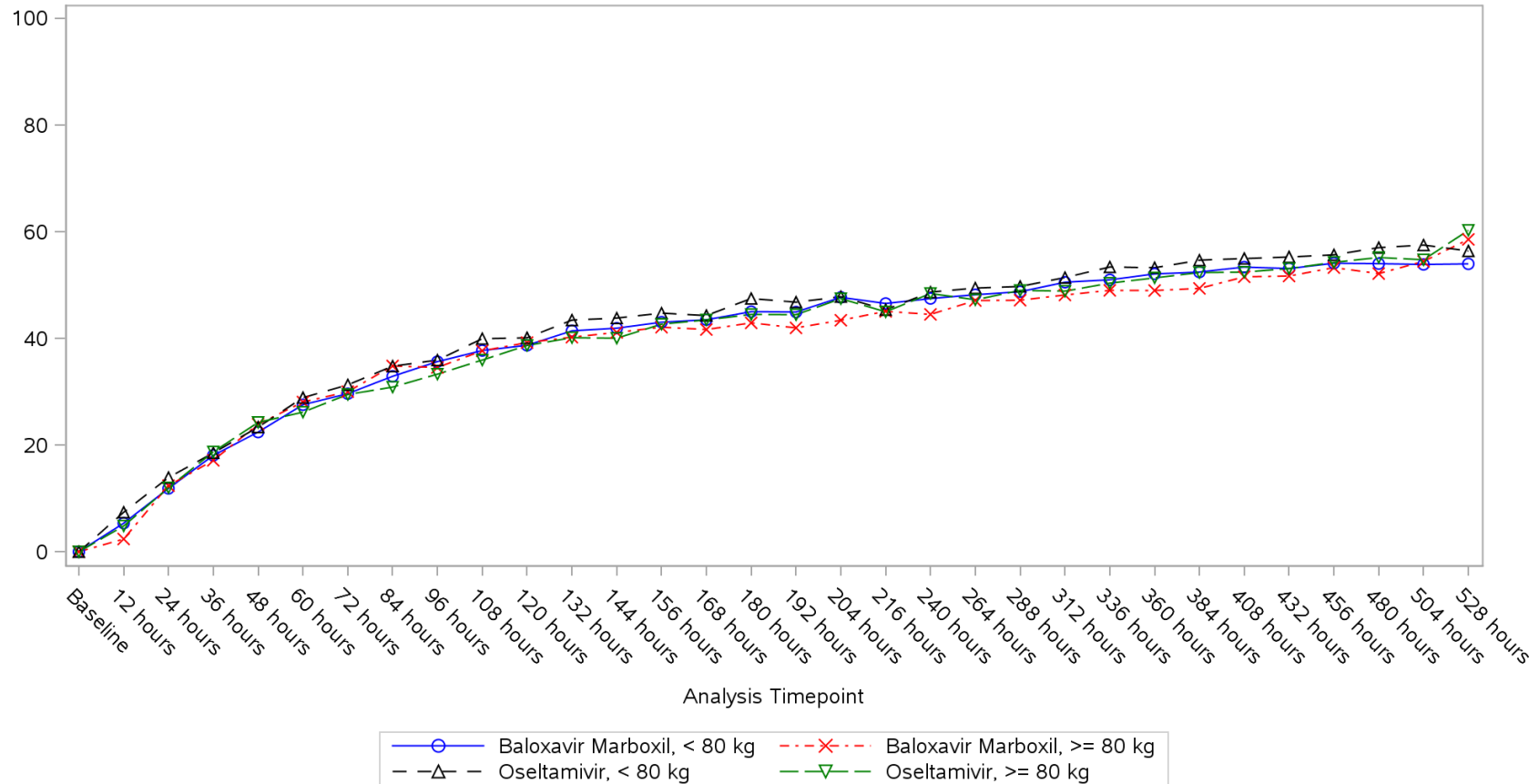
Geographic region



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

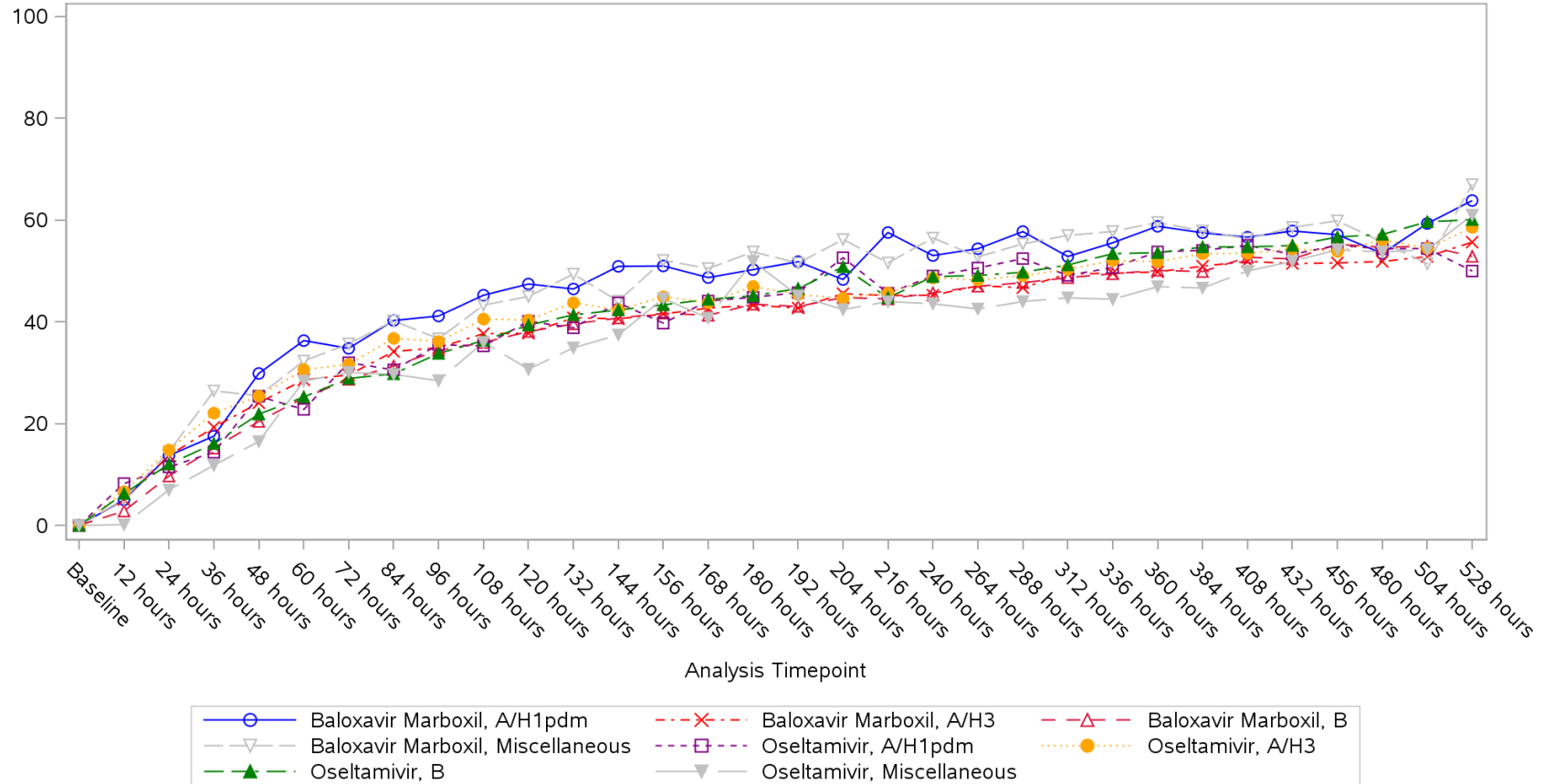
Body weight



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

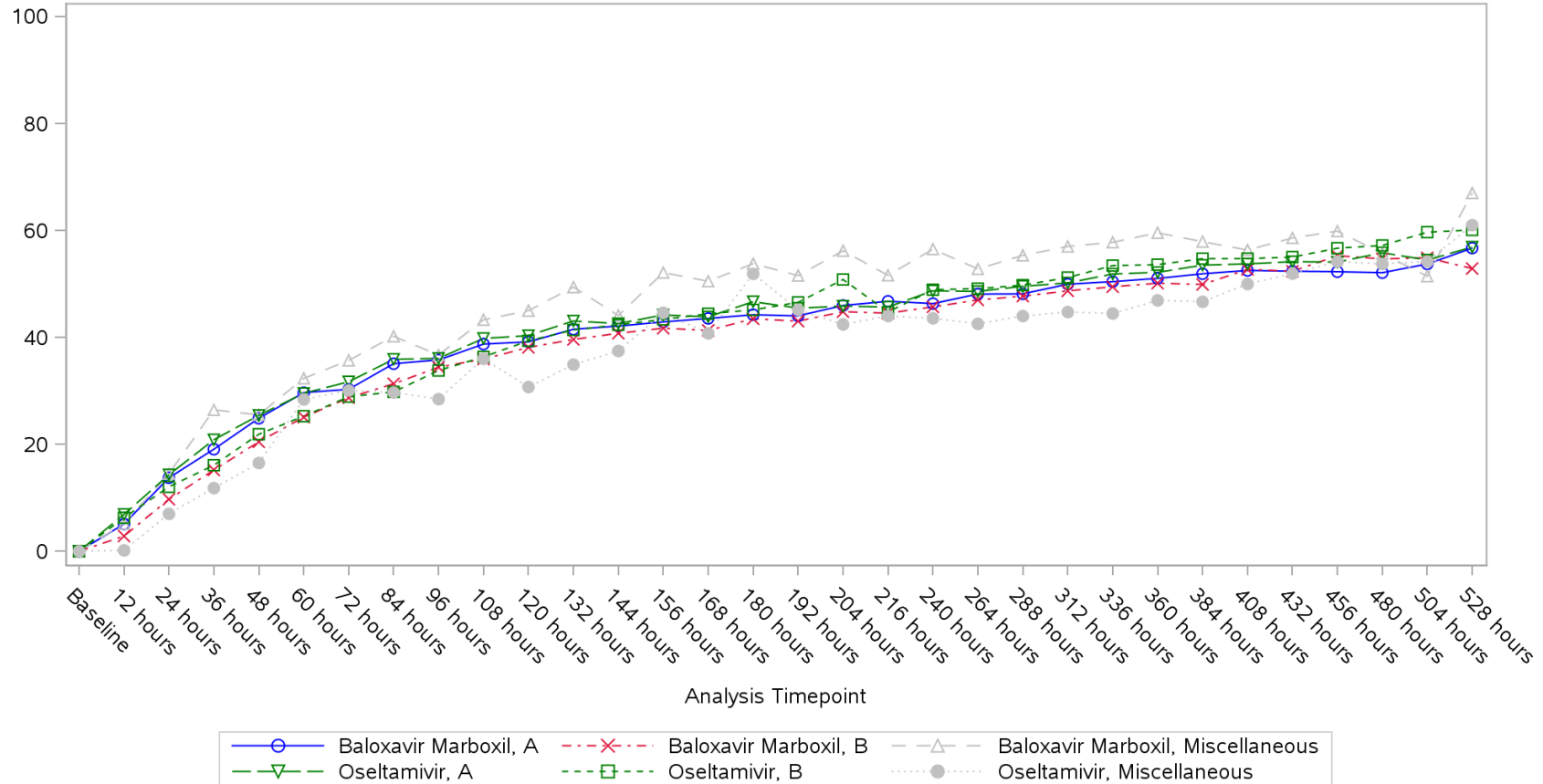
Influenza virus type based on RT-PCR - 1



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

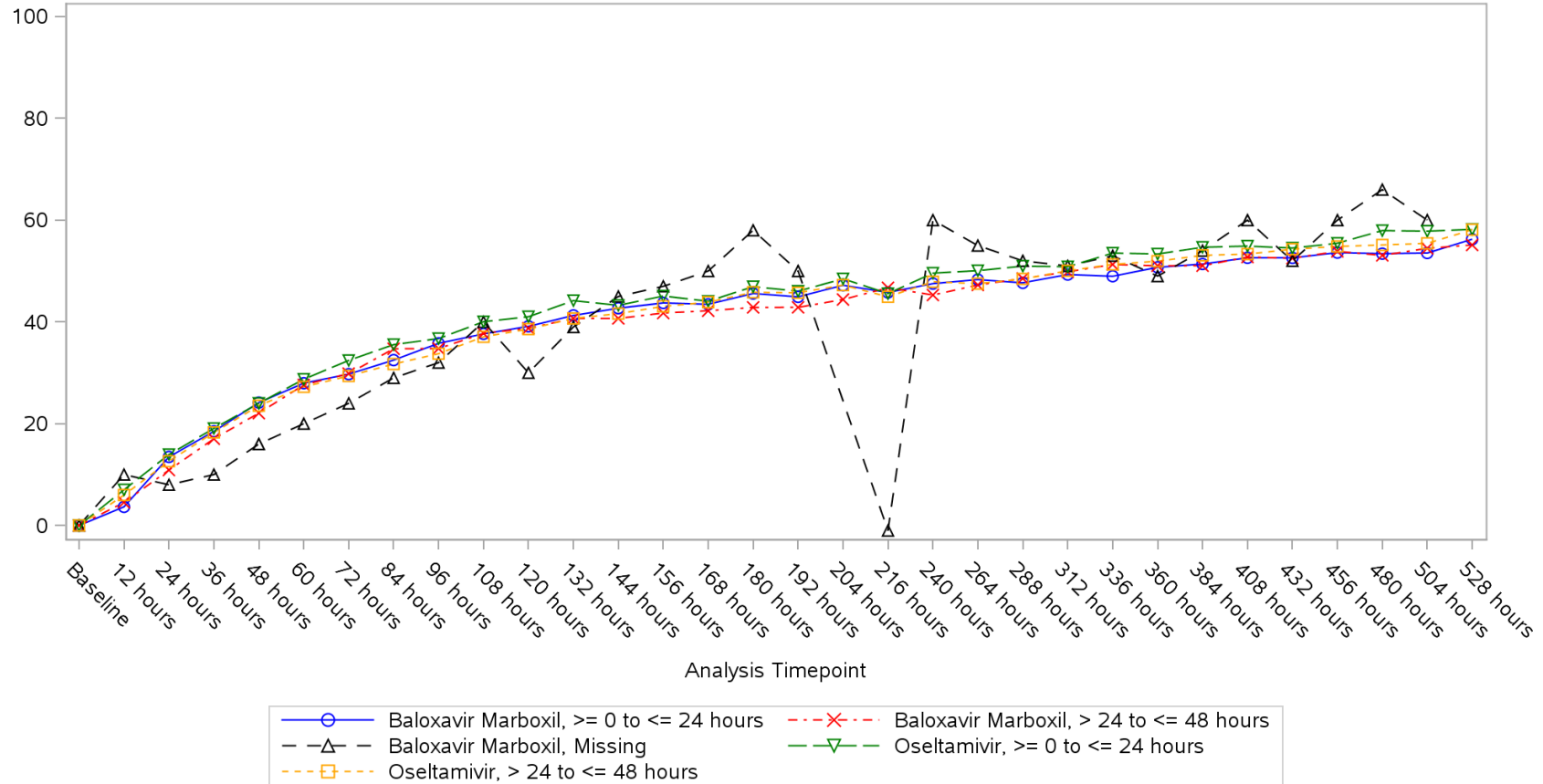
Influenza virus type based on RT-PCR - 2



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

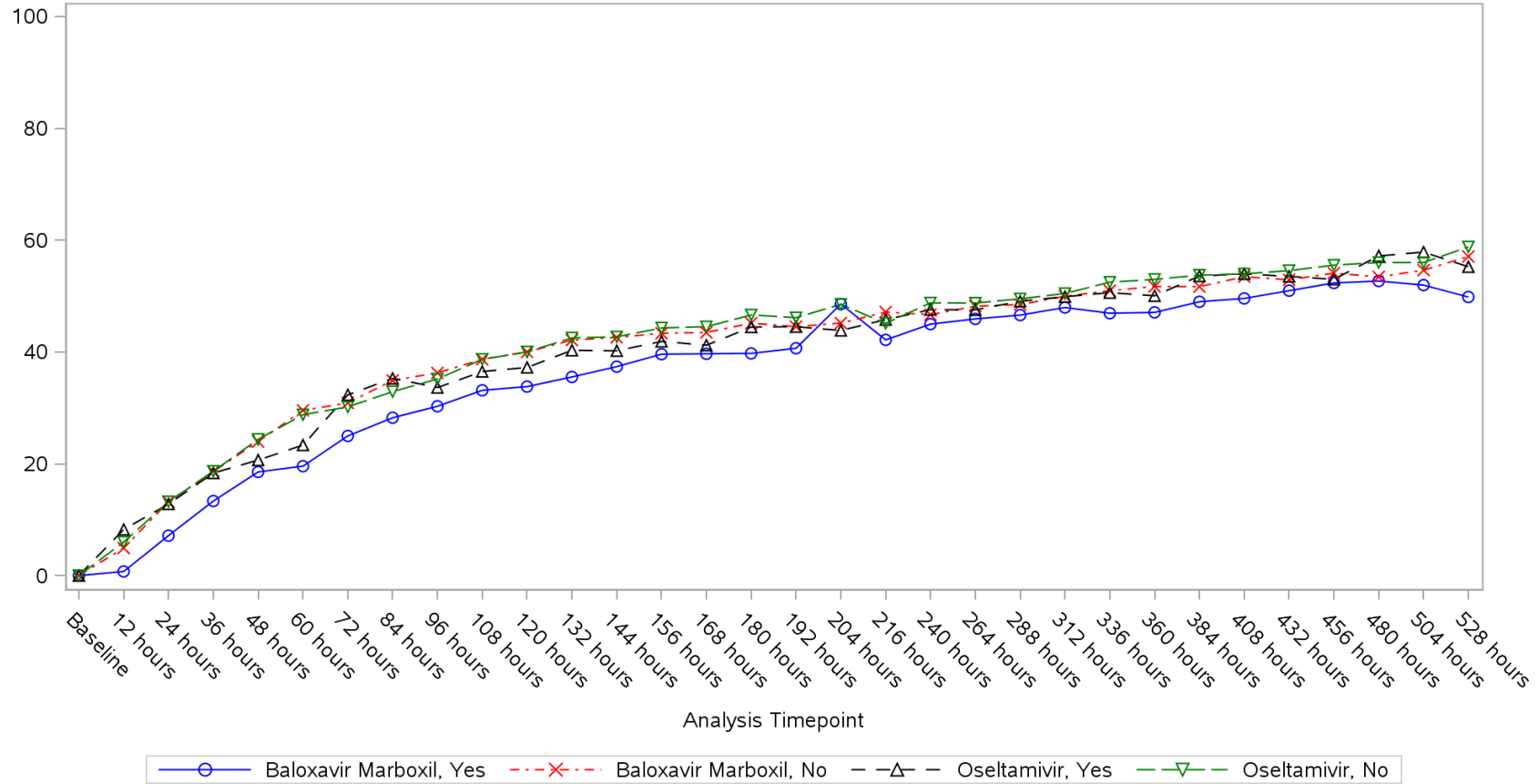
Time to treatment from flu onset



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

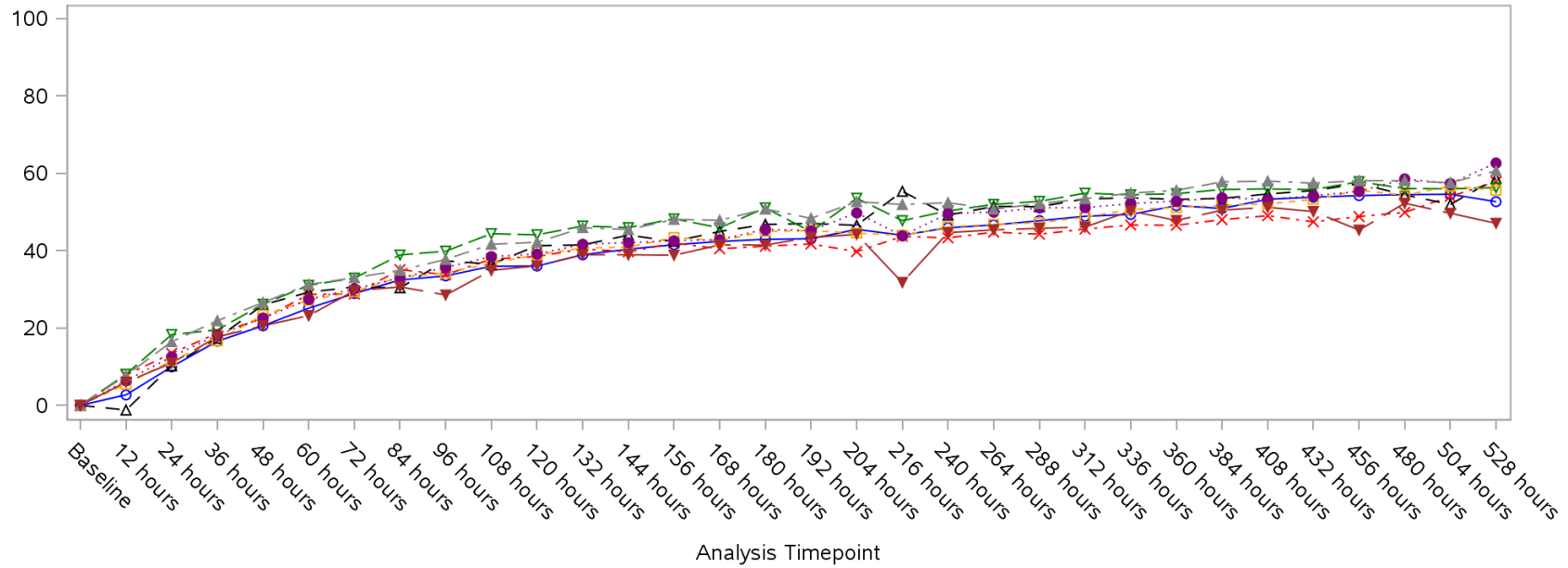
Preexisting and worsened symptoms



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

Meals before and after dosing



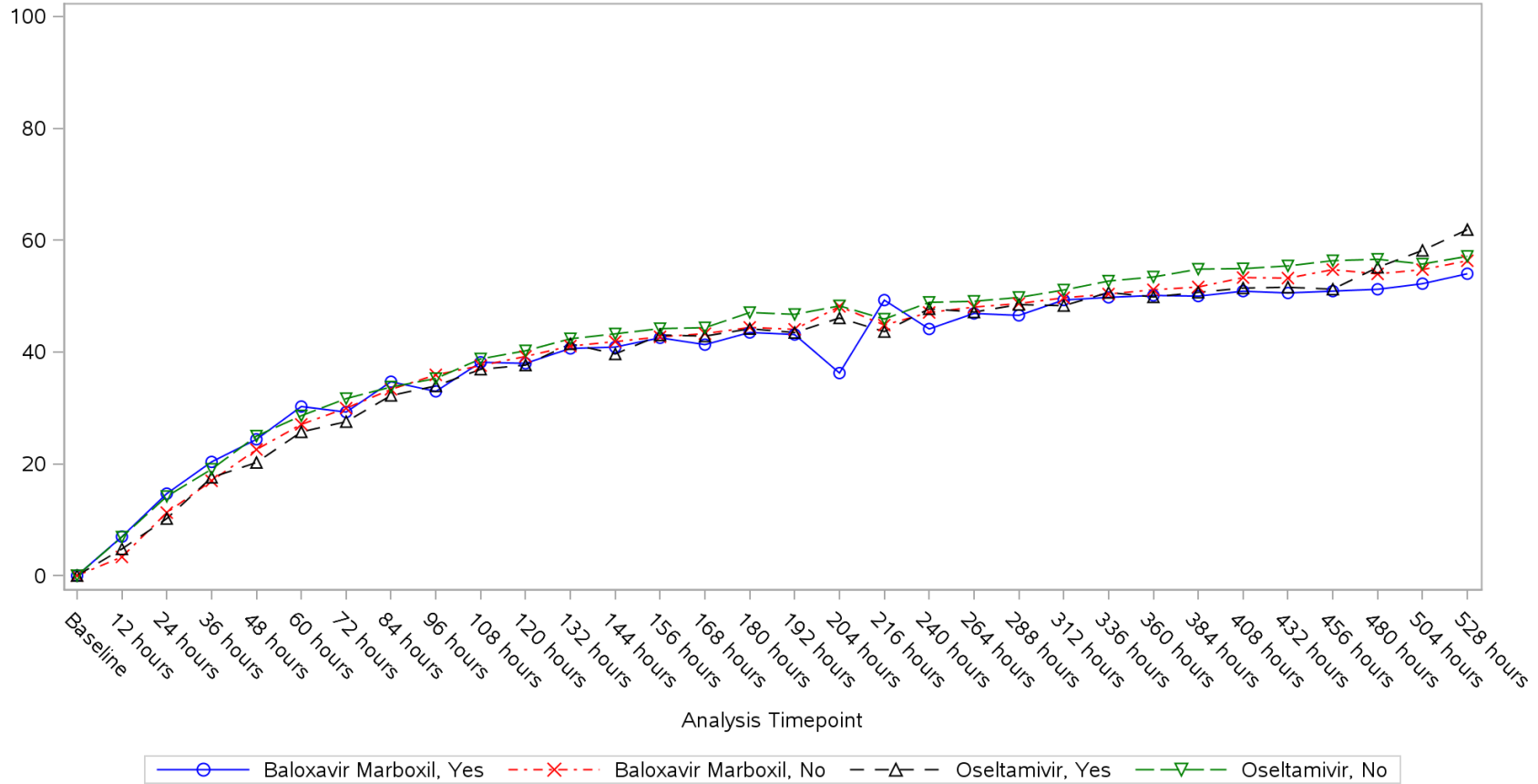
- Baloxavir Marboxil, Dosing < 2 hours from food intake
- -x- - Baloxavir Marboxil, Dosing within 2-4 hours from food intake
- -△- - Baloxavir Marboxil, Dosing > 4 hours from food intake
- -▽- - Baloxavir Marboxil, Missing
- -□- - Oseltamivir, Dosing < 2 hours from food intake
- -●- - Oseltamivir, Dosing within 2-4 hours from food intake
- -▲- - Oseltamivir, Dosing > 4 hours from food intake
- -▽- - Oseltamivir, Missing

Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

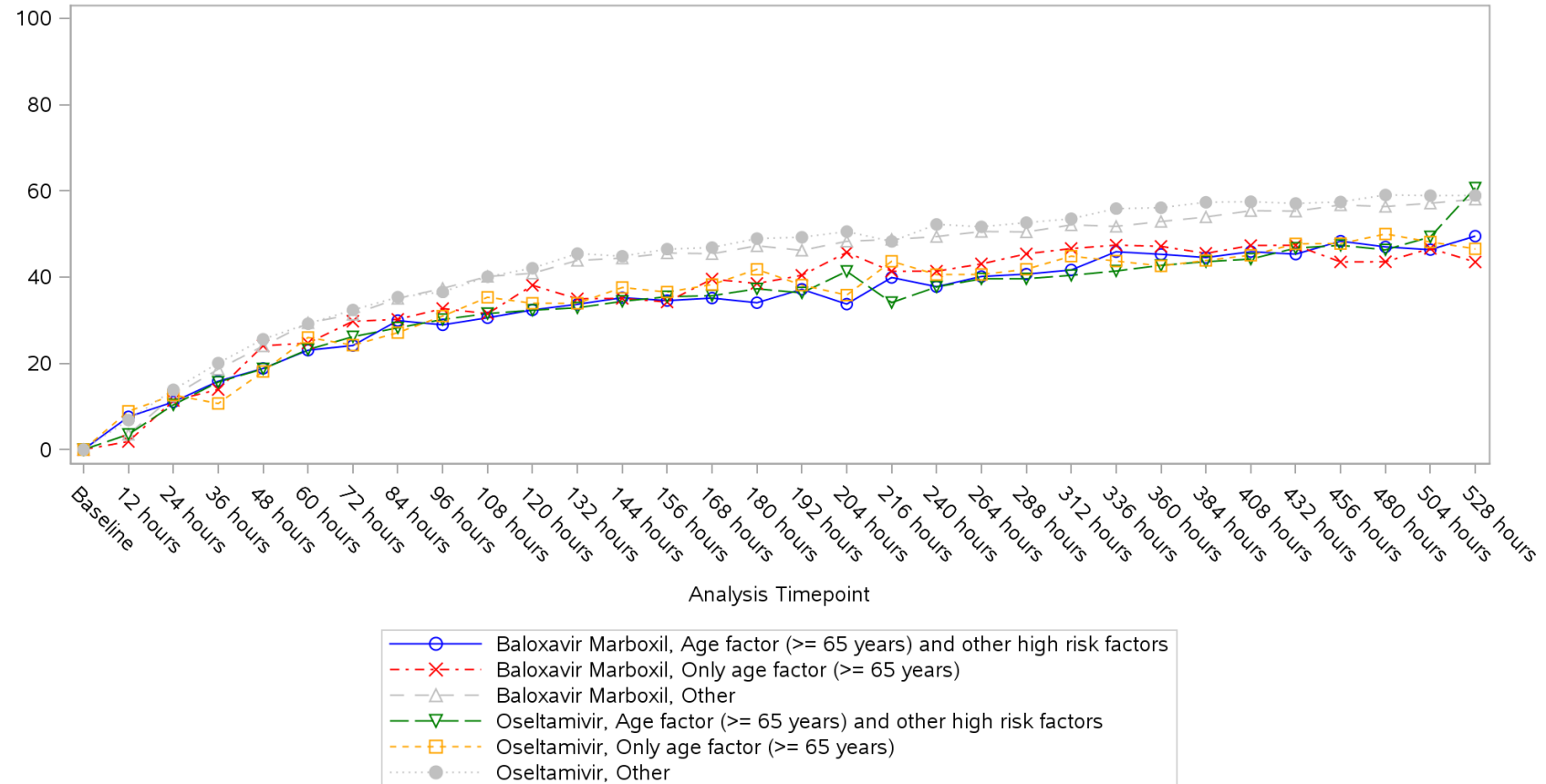
Vaccination status



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

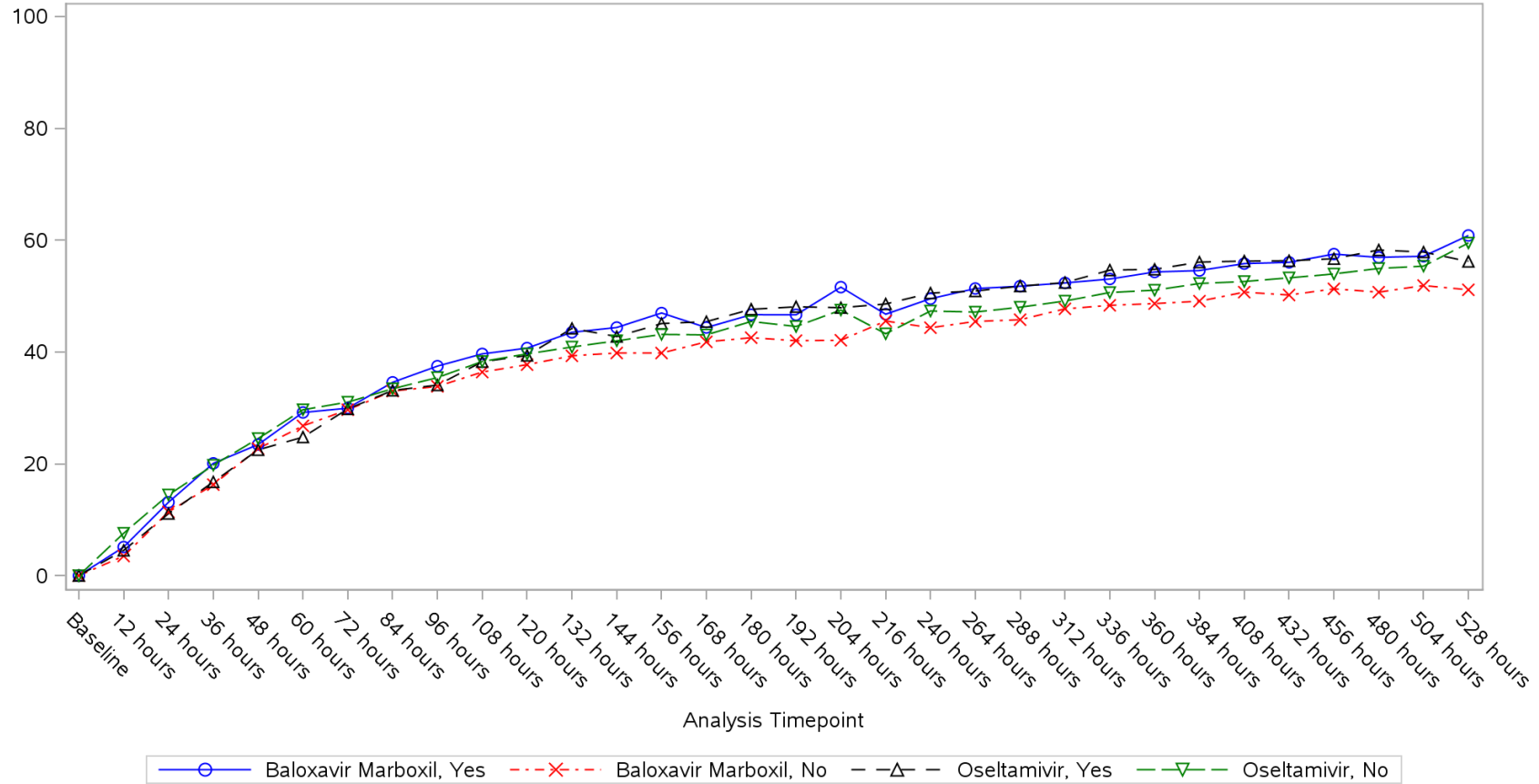
>= 65 years of age and other high-risk factors



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

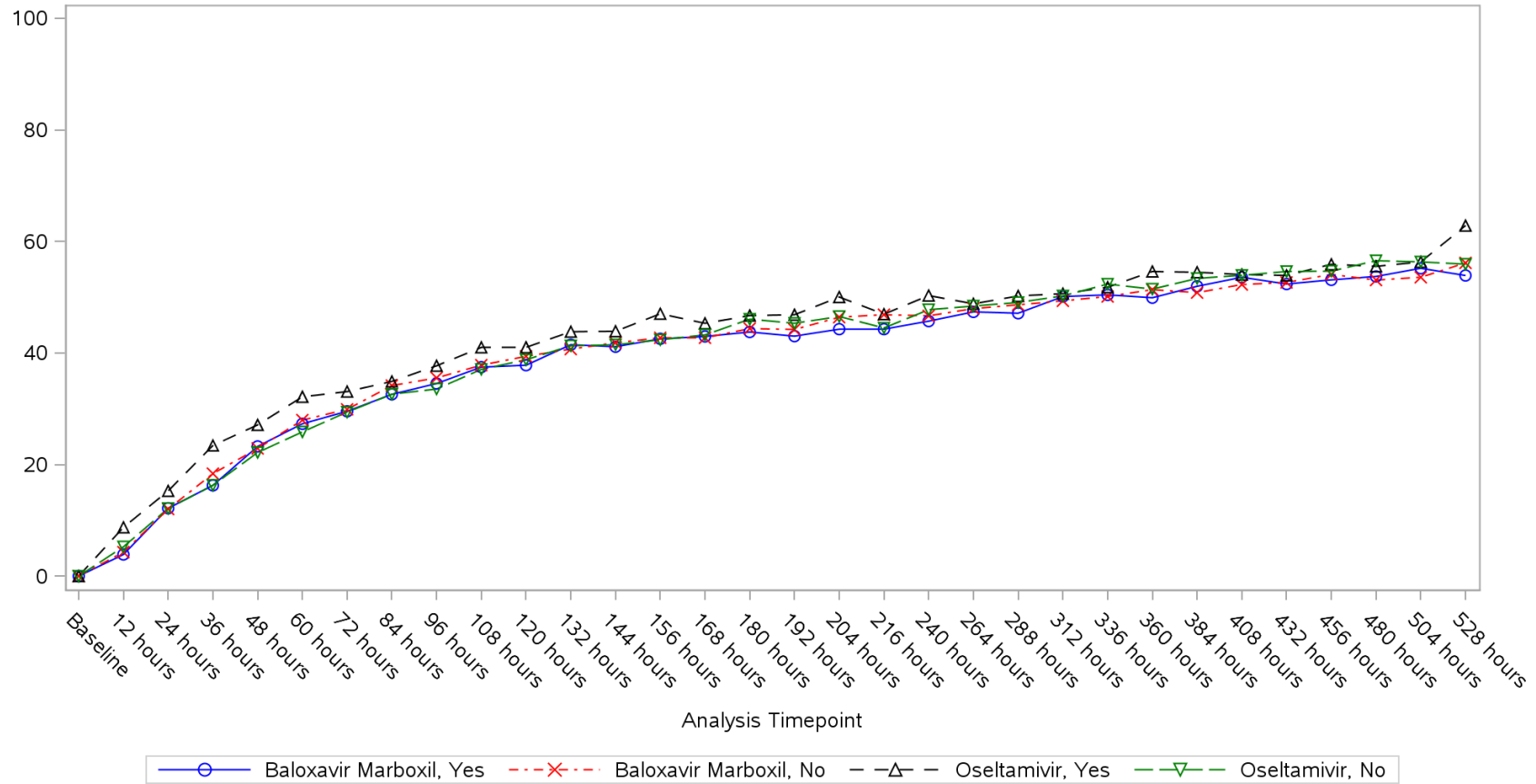
High-risk factor - Asthma or chronic lung disease



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

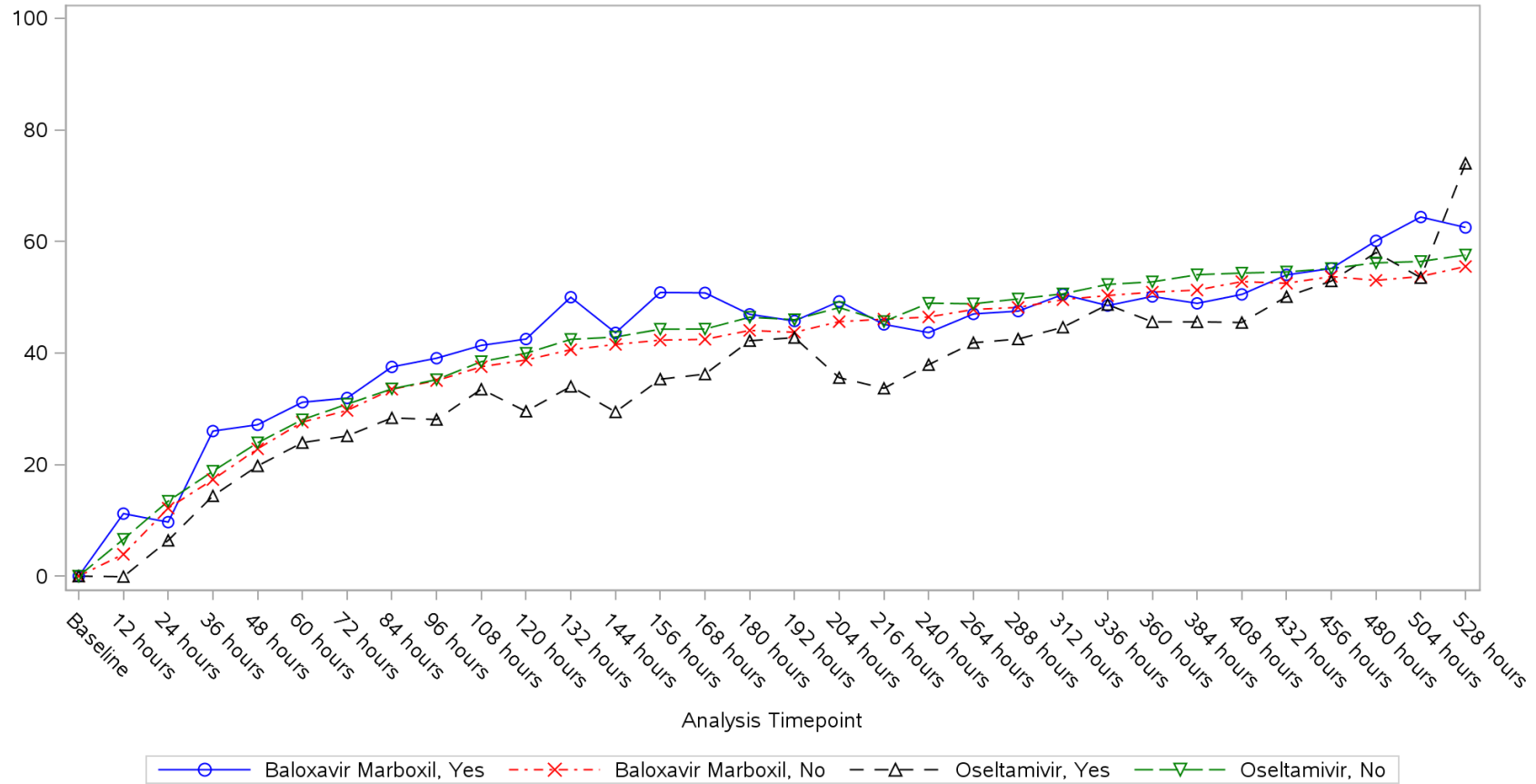
High-risk factor - Endocrine disorders



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

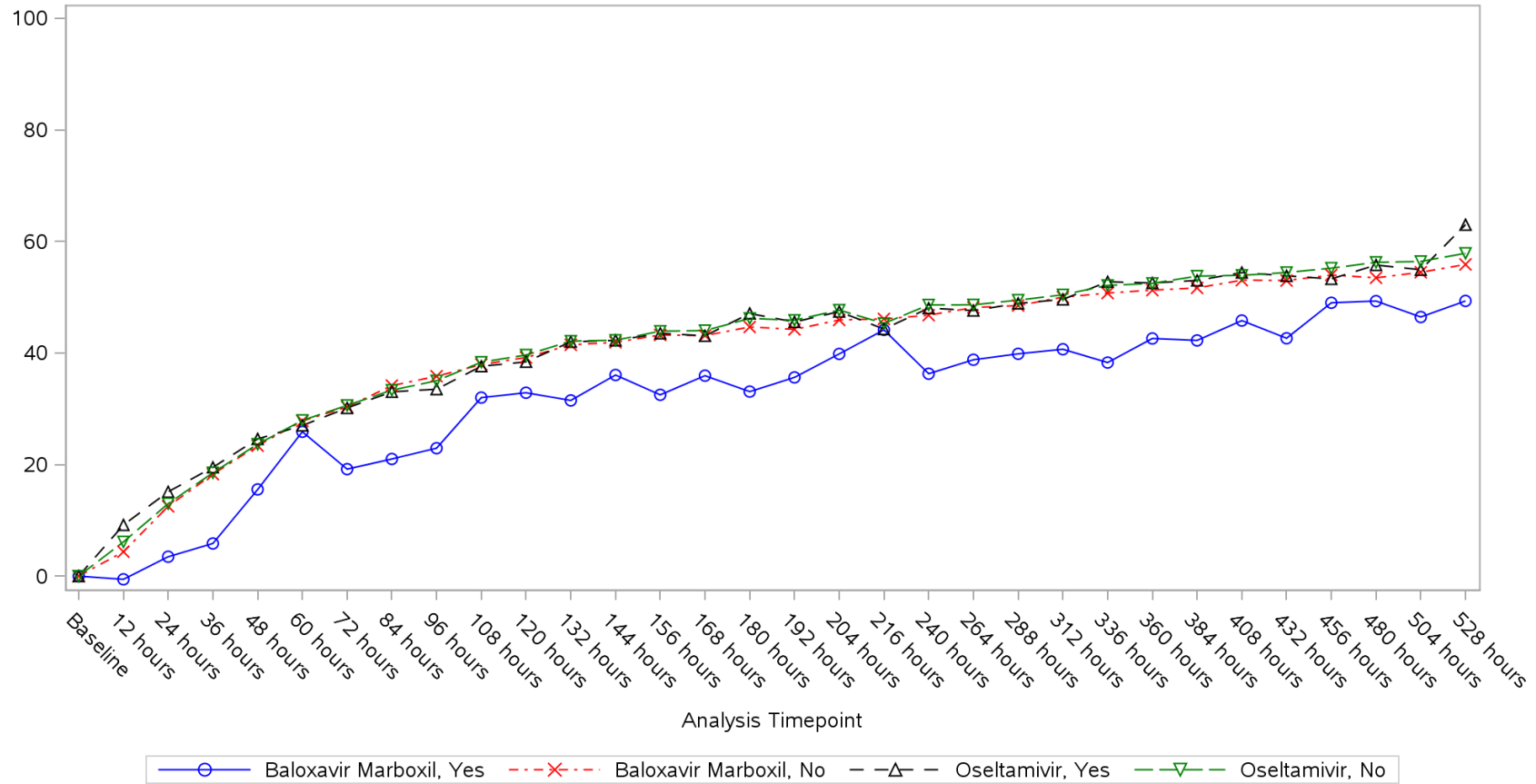
High-risk factor - Compromised immune system



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

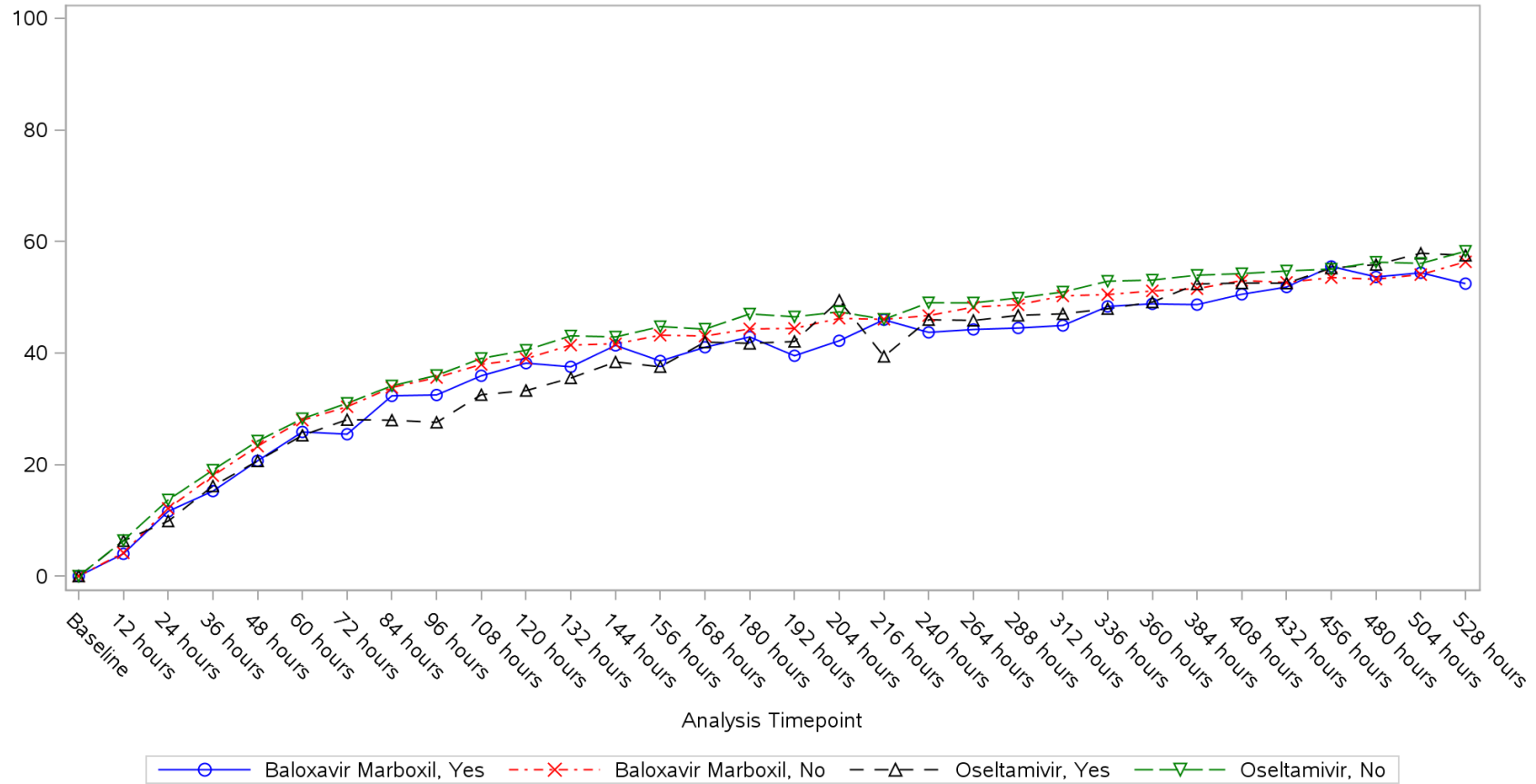
High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

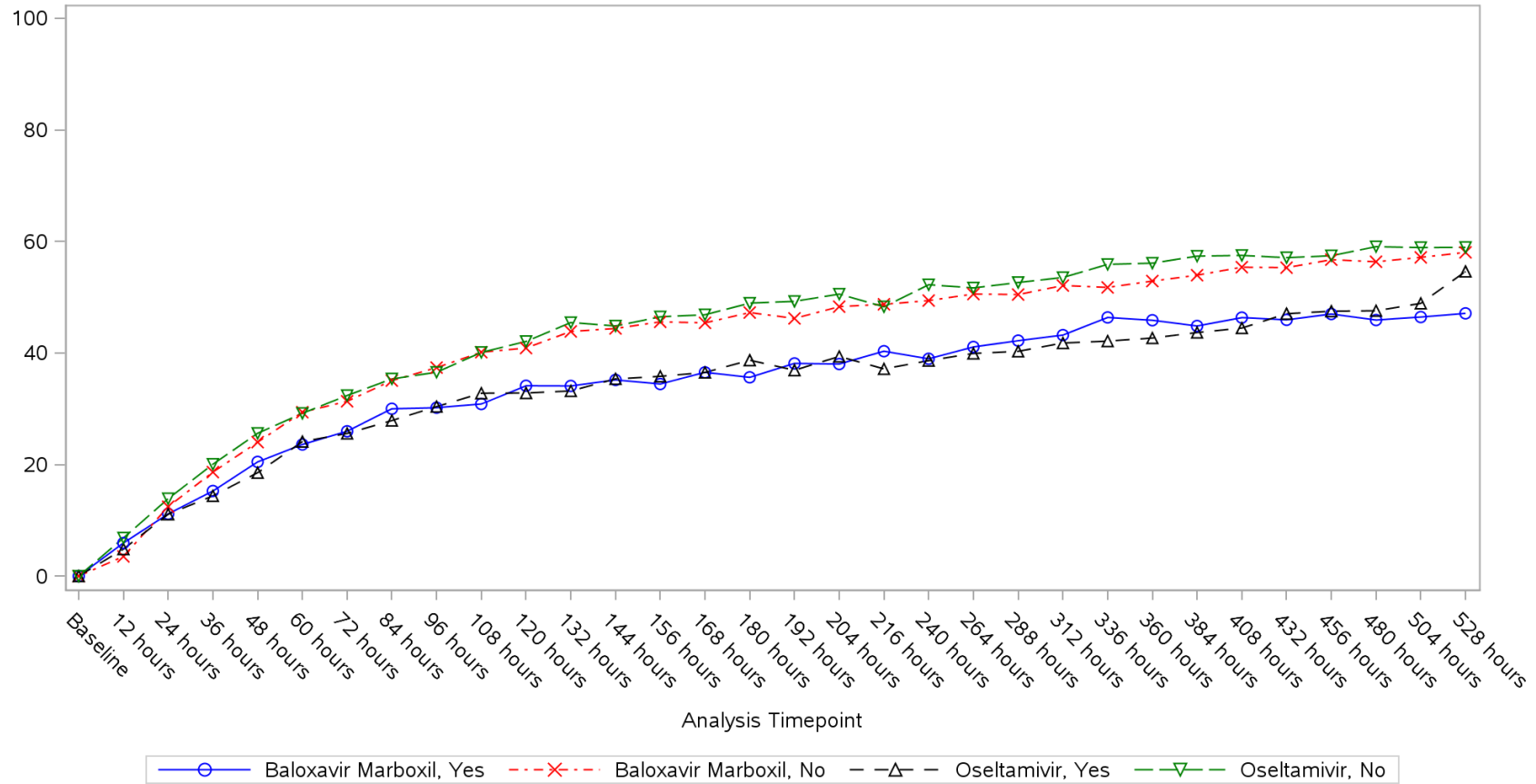
High-risk factor - Heart disease



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Adults >= 65 years of age

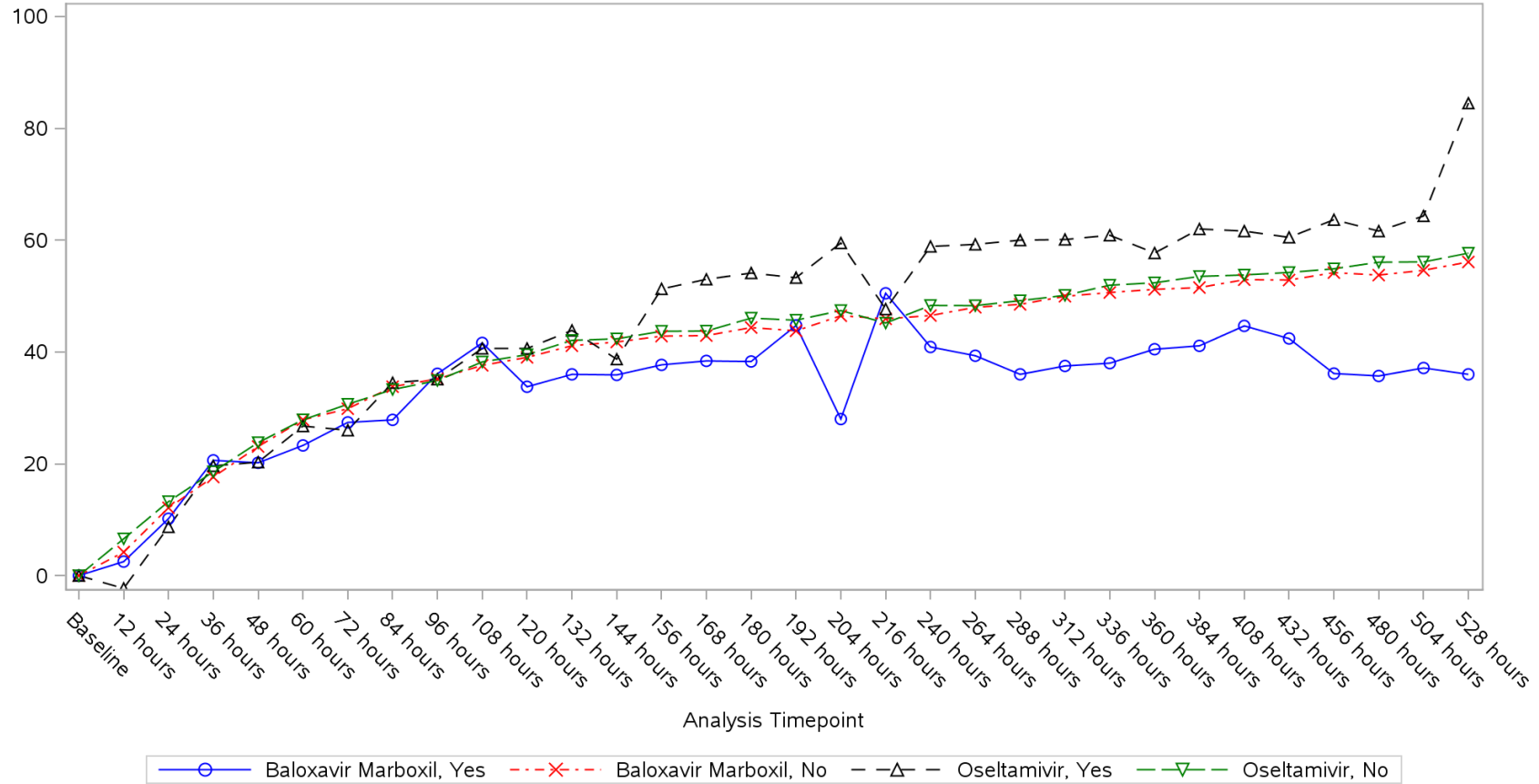


Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

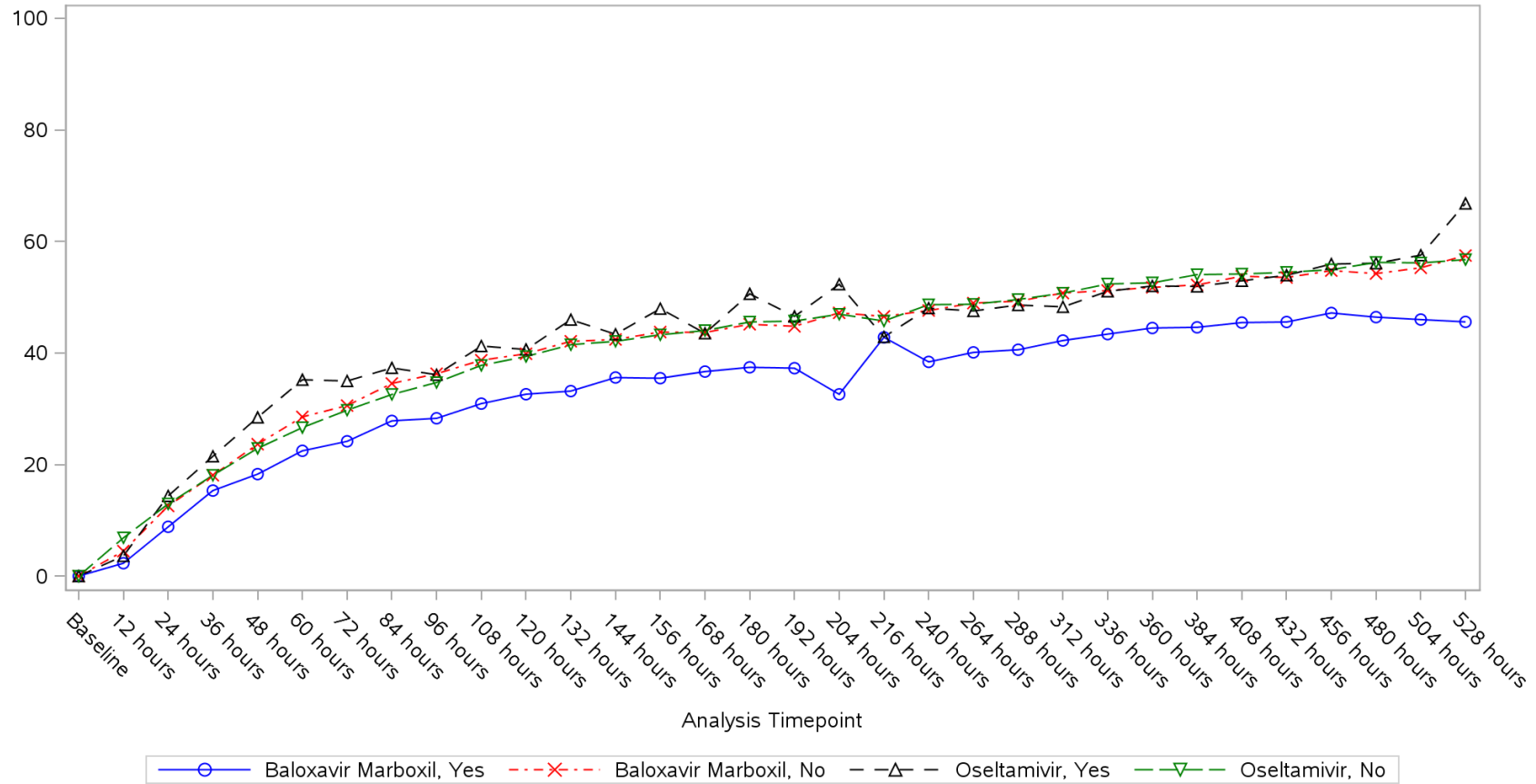
High-risk factor - Blood disorders



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

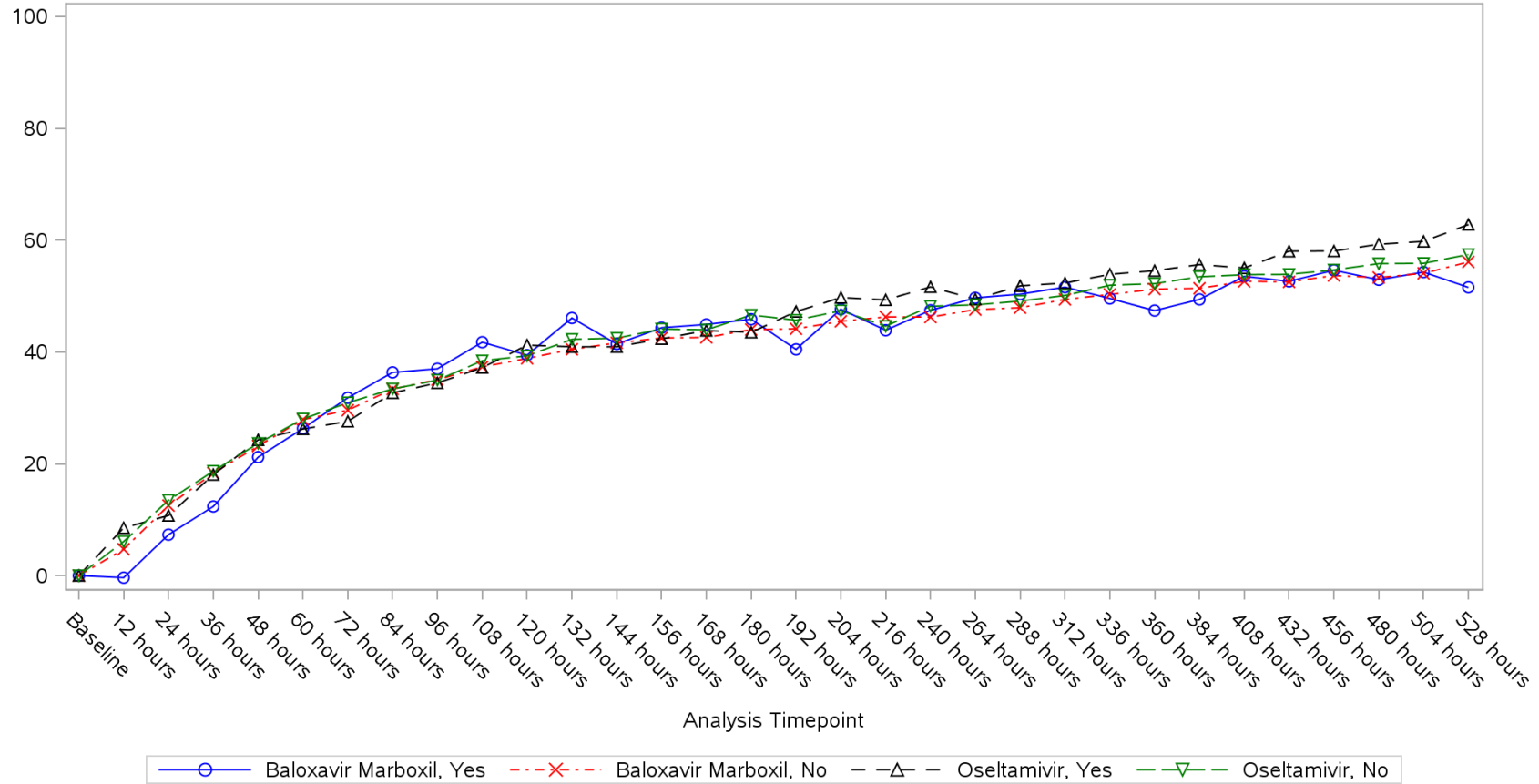
High-risk factor - Metabolic disorders



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in EQ VAS**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
 Output: ..0160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_VAS\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:48

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Adjusted Analysis by Composite Symptom Score at Baseline, Preexisting and Worsened Symptom, Geographic Region

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|              |      |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |          |
|--------------|------|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|----------|
|              |      |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |          |
| Endpoint     | Name | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population/ Method[4]   |          |
| EQ-5D-5L VAS | All  | n/a   | 376                        | 376                 | 376                     | 40,22      | 0,51         | 379                 | 379                 | 379                     | 40,38      | 0,51         | -0,16  | 0,46         | -1,07       | 0,75        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | adjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value. In addition, for the total population, adjusted for randomization

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_adj\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

29MAY2020 17:08

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|              |      |        | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|--------------|------|--------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|              |      |        | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint     | Name | Level  | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
| EQ-5D-5L VAS | All  | n/a    | 376                        | 376                 | 376                     | 40,10      | 0,33         | 379                 | 379                 | 379                     | 40,39      | 0,33         | -0,29  | 0,47         | -1,21       | 0,63        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|              | Sex  | Male   | 186                        | 186                 | 186                     | 39,71      | 0,48         | 188                 | 188                 | 188                     | 40,45      | 0,48         | -0,74  | 0,68         | -2,08       | 0,60        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|              |      | Female | 190                        | 190                 | 190                     | 40,50      | 0,45         | 191                 | 191                 | 191                     | 40,31      | 0,46         | 0,20   | 0,64         | -1,07       | 1,46        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDR\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |      |                      | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|------|----------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |      |                      | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name | Level                | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Age  | < 18 years           | 13                         | 13                  | 13                      | 37,26      | 1,44         | 17                  | 17                  | 17                      | 44,38      | 1,26         | -7,12  | 1,92         | -10,92      | -3,32       | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | >= 18 to <= 64 years | 253                        | 253                 | 253                     | 42,43      | 0,40         | 261                 | 261                 | 261                     | 42,89      | 0,39         | -0,46  | 0,56         | -1,56       | 0,63        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | >= 65 to <= 74 years | 83                         | 83                  | 83                      | 36,63      | 0,78         | 76                  | 76                  | 76                      | 37,15      | 0,82         | -0,51  | 1,13         | -2,74       | 1,71        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | >= 75 years          | 27                         | 27                  | 27                      | 28,67      | 1,05         | 25                  | 25                  | 25                      | 21,71      | 1,12         | 6,96   | 1,56         | 3,88        | 10,03       | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDR\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                     |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|-------------------------------------|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                     |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 14 | 183                        | 183                 | 183                     | 37,91      | 0,43         | 195                 | 195                 | 195                     | 37,48      | 0,42         | 0,44   | 0,60         | -0,74       | 1,61        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                     | >= 15 | 193                        | 193                 | 193                     | 42,44      | 0,50         | 184                 | 184                 | 184                     | 43,36      | 0,51         | -0,92  | 0,72         | -2,33       | 0,48        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Geographic region                   | Asia  | 154                        | 154                 | 154                     | 42,30      | 0,55         | 147                 | 147                 | 147                     | 42,51      | 0,57         | -0,20  | 0,80         | -1,77       | 1,36        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |             |                   | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|-------------|-------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |             |                   | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name        | Level             | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |             | Rest of the world | 222                        | 222                 | 222                     | 38,58      | 0,41         | 232                 | 232                 | 232                     | 38,93      | 0,41         | -0,34  | 0,58         | -1,48       | 0,80        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Body weight | < 80 kg           | 234                        | 234                 | 234                     | 40,72      | 0,40         | 226                 | 226                 | 226                     | 40,94      | 0,41         | -0,23  | 0,57         | -1,35       | 0,89        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |             | >= 80 kg          | 142                        | 142                 | 142                     | 39,20      | 0,58         | 153                 | 153                 | 153                     | 39,54      | 0,56         | -0,34  | 0,80         | -1,92       | 1,24        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |               | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|--|---------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |               | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                     | Level         | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 27                         | 27                  | 27                      | 43,45      | 1,39         | 34                  | 34                  | 34                      | 41,45      | 1,25         | 2,00   | 1,87         | -1,70       | 5,70        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | A/H3          | 177                        | 177                 | 177                     | 40,38      | 0,50         | 186                 | 186                 | 186                     | 40,12      | 0,49         | 0,26   | 0,70         | -1,11       | 1,63        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | B             | 161                        | 161                 | 161                     | 39,07      | 0,48         | 144                 | 144                 | 144                     | 40,69      | 0,51         | -1,63  | 0,70         | -3,01       | -0,25       | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | Miscellaneous | 11                         | 11                  | 11                      | 43,31      | 1,61         | 15                  | 15                  | 15                      | 38,19      | 1,39         | 5,12   | 2,14         | 0,87        | 9,38        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |               | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|--|---------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |               | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                     | Level         | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 204                        | 204                 | 204                     | 40,78      | 0,47         | 220                 | 220                 | 220                     | 40,33      | 0,45         | 0,46   | 0,65         | -0,82       | 1,74        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | B             | 161                        | 161                 | 161                     | 39,07      | 0,48         | 144                 | 144                 | 144                     | 40,69      | 0,51         | -1,63  | 0,70         | -3,01       | -0,25       | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | Miscellaneous | 11                         | 11                  | 11                      | 43,31      | 1,61         | 15                  | 15                  | 15                      | 38,19      | 1,39         | 5,12   | 2,14         | 0,87        | 9,38        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                  |                     | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|----------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                  |                     | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                             | Level               | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours | 173                        | 173                 | 173                     | 40,81      | 0,50         | 152                 | 152                 | 152                     | 40,77      | 0,53         | 0,03   | 0,73         | -1,40       | 1,47        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                  | > 24 to <= 48 hours | 202                        | 202                 | 202                     | 39,50      | 0,45         | 227                 | 227                 | 227                     | 40,14      | 0,42         | -0,63  | 0,62         | -1,84       | 0,57        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                  | Missing             | 1                          | 1                   | 1                       | NE         | NE           | 0                   | 0                   | 0                       | NE         | NE           | NE   | NE           | NE          | NE          | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_snda\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                  |                                   | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                  |                                   | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                             | Level                             | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Preexisting and worsened symptom | Yes                               | 69                         | 69                  | 69                      | 37,81      | 0,82         | 67                  | 67                  | 67                      | 38,86      | 0,84         | -1,05  | 1,18         | -3,37       | 1,27        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                  | No                                | 307                        | 307                 | 307                     | 40,61      | 0,36         | 312                 | 312                 | 312                     | 40,72      | 0,36         | -0,11  | 0,51         | -1,11       | 0,89        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake | 135                        | 135                 | 135                     | 38,59      | 0,53         | 135                 | 135                 | 135                     | 39,50      | 0,53         | -0,91  | 0,75         | -2,38       | 0,56        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDR\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |      |  | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|------|--|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |      |  | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name | Level                                    | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |      | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110                        | 110                 | 110                     | 39,27      | 0,59         | 95                  | 95                  | 95                      | 39,35      | 0,64         | -0,08  | 0,87         | -1,79       | 1,63        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | Dosing > 4 hours from food intake        | 83                         | 83                  | 83                      | 42,78      | 0,76         | 106                 | 106                 | 106                     | 42,89      | 0,68         | -0,12  | 1,02         | -2,12       | 1,89        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |      | Missing                                  | 48                         | 48                  | 48                      | 41,54      | 0,99         | 43                  | 43                  | 43                      | 40,13      | 1,05         | 1,41   | 1,45         | -1,44       | 4,27        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |  | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|--|--|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |  | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name   | Level  | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | Vaccination status                             | Yes  | 90                         | 90                  | 90                      | 39,72      | 0,63         | 99                  | 99                  | 99                      | 38,43      | 0,61         | 1,29   | 0,88         | -0,43       | 3,01        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | No   | 286                        | 286                 | 286                     | 40,29      | 0,39         | 280                 | 280                 | 280                     | 41,07      | 0,39         | -0,78  | 0,55         | -1,86       | 0,30        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76                         | 76                  | 76                      | 33,96      | 0,79         | 69                  | 69                  | 69                      | 32,98      | 0,83         | 0,98   | 1,14         | -1,27       | 3,23        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDR\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |   |                               | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|---|-------------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |   |                               | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name  | Level                         | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |   | Only age factor (>= 65 years) | 34                         | 34                  | 34                      | 36,36      | 1,19         | 32                  | 32                  | 32                      | 34,21      | 1,24         | 2,15   | 1,72         | -1,25       | 5,55        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |   | Other                         | 266                        | 266                 | 266                     | 42,16      | 0,38         | 278                 | 278                 | 278                     | 43,00      | 0,38         | -0,84  | 0,54         | -1,89       | 0,22        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes                           | 148                        | 148                 | 148                     | 42,08      | 0,50         | 144                 | 144                 | 144                     | 41,91      | 0,51         | 0,17   | 0,71         | -1,23       | 1,57        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDR\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|--|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                   | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |  | No    | 228                        | 228                 | 228                     | 38,84      | 0,44         | 235                 | 235                 | 235                     | 39,37      | 0,44         | -0,52  | 0,62         | -1,74       | 0,69        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | High-risk factor - Endocrine disorders | Yes   | 121                        | 121                 | 121                     | 39,65      | 0,63         | 125                 | 125                 | 125                     | 41,78      | 0,62         | -2,13  | 0,88         | -3,86       | -0,40       | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | No    | 255                        | 255                 | 255                     | 40,32      | 0,38         | 254                 | 254                 | 254                     | 39,73      | 0,39         | 0,59   | 0,55         | -0,48       | 1,66        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|--|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name   | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15                         | 15                  | 15                      | 39,77      | 1,99         | 16                  | 16                  | 16                      | 37,04      | 1,97         | 2,73   | 2,80         | -2,85       | 8,31        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | No    | 361                        | 361                 | 361                     | 40,09      | 0,33         | 363                 | 363                 | 363                     | 40,56      | 0,33         | -0,47  | 0,47         | -1,40       | 0,45        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18                         | 18                  | 18                      | 35,86      | 1,60         | 28                  | 28                  | 28                      | 38,36      | 1,25         | -2,50  | 2,05         | -6,55       | 1,55        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDR\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |                                  |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|----------------------------------|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |                                  |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                             | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |                                  | No    | 358                        | 358                 | 358                     | 40,28      | 0,34         | 351                 | 351                 | 351                     | 40,58      | 0,34         | -0,30  | 0,48         | -1,24       | 0,65        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | High-risk factor - Heart disease | Yes   | 44                         | 44                  | 44                      | 38,49      | 0,92         | 51                  | 51                  | 51                      | 37,35      | 0,85         | 1,14   | 1,25         | -1,32       | 3,60        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |                                  | No    | 332                        | 332                 | 332                     | 40,32      | 0,35         | 328                 | 328                 | 328                     | 40,85      | 0,36         | -0,53  | 0,50         | -1,52       | 0,46        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|--|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name   | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age | Yes   | 110                        | 110                 | 110                     | 34,72      | 0,66         | 101                 | 101                 | 101                     | 33,40      | 0,69         | 1,33   | 0,96         | -0,55       | 3,20        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | No    | 266                        | 266                 | 266                     | 42,16      | 0,38         | 278                 | 278                 | 278                     | 43,00      | 0,38         | -0,84  | 0,54         | -1,89       | 0,22        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | High-risk factor - Blood disorders           | Yes   | 12                         | 12                  | 12                      | 39,05      | 1,27         | 8                   | 8                   | 8                       | 38,50      | 1,44         | 0,55   | 1,98         | -3,39       | 4,50        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |  |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|--|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |  |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name                                   | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          |  | No    | 364                        | 364                 | 364                     | 40,12      | 0,34         | 371                 | 371                 | 371                     | 40,44      | 0,34         | -0,32  | 0,48         | -1,25       | 0,62        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders | Yes   | 49                         | 49                  | 49                      | 37,35      | 0,84         | 56                  | 56                  | 56                      | 38,61      | 0,78         | -1,26  | 1,16         | -3,55       | 1,03        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |  | No    | 327                        | 327                 | 327                     | 40,59      | 0,36         | 323                 | 323                 | 323                     | 40,61      | 0,36         | -0,02  | 0,51         | -1,02       | 0,98        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value  
 [2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM  
 [4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population

ENDPOINT: EQ VAS

MODEL: Unadjusted Analysis

STUDY: CV40818

Change from Baseline in EQ VAS (Analysis of MMRM)

|          |   |       | Baloxavir Marboxil (N=376) |                     |                         |            |              | Oseltamivir (N=379) |                     |                         |            |              | Difference between Treatments (Baloxavir Marboxil - Oseltamivir) |              |             |             |   |            |
|----------|---|-------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------|--------------|--|--------------|-------------|-------------|---|------------|
|          |   |       | N                          |                     | Statistics              |            |              | N                   |                     | Statistics              |            |              | Statistics   |              |             |             |   |            |
| Endpoint | Name  | Level | Total                      | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | Total               | with baseline value | included in analysis[1] | LSMeans[2] | SE (LSMeans) | LSMeans[3]   | SE (LSMeans) | 95% CI (LL) | 95% CI (UL) | Population  | Method     |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 34                         | 34                  | 34                      | 39,71      | 1,31         | 46                  | 46                  | 46                      | 41,35      | 1,15         | -1,64  | 1,75         | -5,08       | 1,80        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |
|          |   | No    | 342                        | 342                 | 342                     | 40,14      | 0,34         | 333                 | 333                 | 333                     | 40,28      | 0,34         | -0,14  | 0,48         | -1,09       | 0,81        | Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population | unadjusted |

[1] Patients with a value at baseline and at least one post-baseline value

[2] LSMeans of change from baseline from MMRM (including all available records from all visits)

[3] Contrasts from MMRM

[4] Factors/Covariates: treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline value.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mmrn.sas

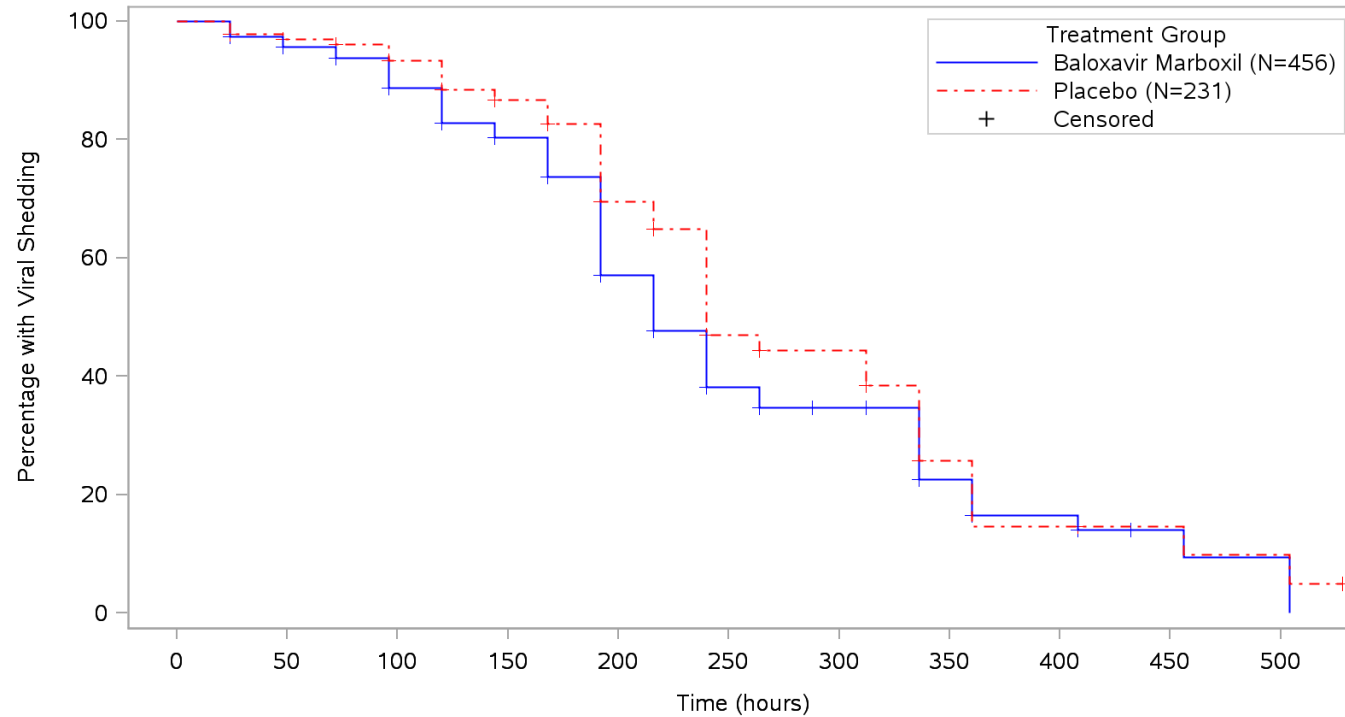
Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDR\_DATA/prod/output/t\_eff\_mmrn\_sg\_VAS\_PRO\_ITTIAB.xls

13AUG2020 11:10

### Ergebnisse für „Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR“ (TTCVSR) aus RCT mit Baloxavir

| Zeit bis zum Ende des Virusnachweises mittels RT-PCR (TTCVSR)  | Patienten mit Ereignis n/N (%) |                    | Statistische Analysen       |                         |                      |                     |
|--|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|
|  |                                |                    | Median in Stunden [95 % KI] |                         | rHR [95 % KI]        | p-Wert <sup>a</sup> |
| Studie   | Baloxavir                      | Placebo            | Baloxavir                   | Placebo                 |                      |                     |
| <i>Ansonsten gesunde Influenza-Patienten</i>   |                                |                    |                             |                         |                      |                     |
| CAPSTONE-1   | 209/455<br>(45,9)              | 84/230<br>(36,5)   | 216,0<br>[216,0; 240,0]     | 240,0<br>[240,0; 336,0] | 0,67<br>[0,51; 0,88] | 0,0044              |
| <i>Influenza-Patienten mit einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln</i>   |                                |                    |                             |                         |                      |                     |
| CAPSTONE-2   | <b>Baloxavir</b>               | <b>Oseltamivir</b> | <b>Baloxavir</b>            | <b>Oseltamivir</b>      |                      |                     |
|  | 220/385<br>(57,1)              | 199/384<br>(51,8)  | 216,0<br>[192,0; 240,0]     | 216,0<br>[216,0; 240,0] | 0,86<br>[0,69; 1,07] | 0,1699              |
| a: Zweiseitiger log-rank Test<br>Abkürzungen: rHR: reverse Hazard Ratio Placebo bzw. Oseltamivir versus Baloxavir; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten |                                |                    |                             |                         |                      |                     |

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40815**

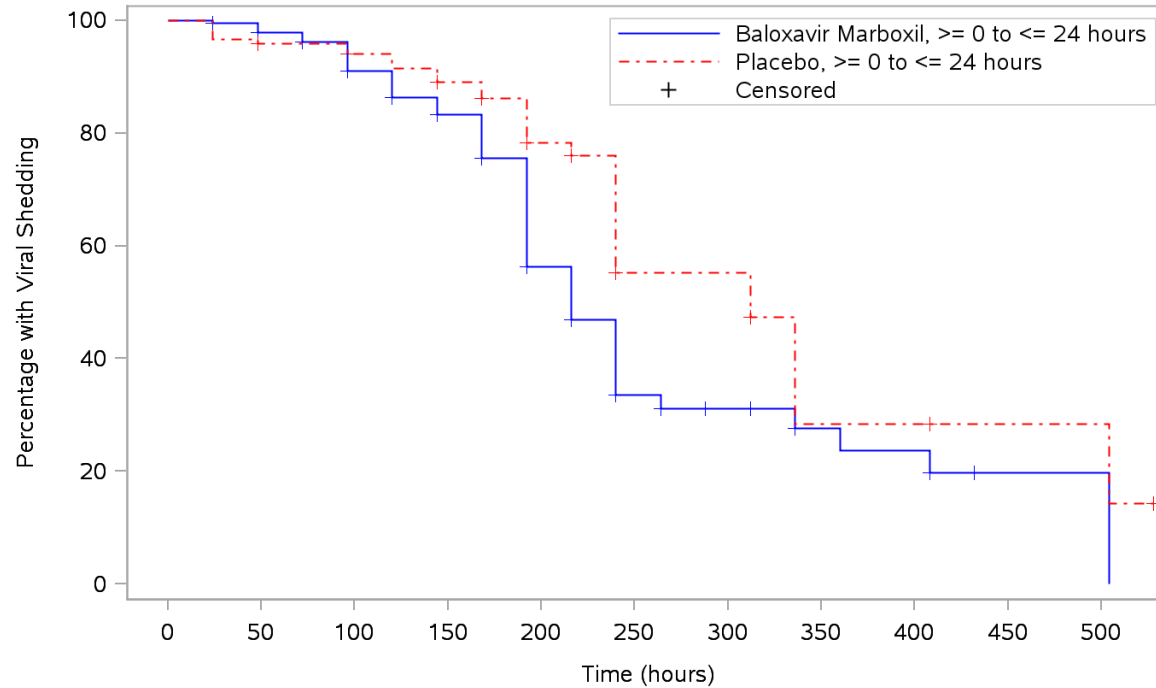


|                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients at risk           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil (N=456) | 455 | 431 | 395 | 303 | 97  | 33  | 24  | 11  | 7   | 3   | 2   |
| Placebo (N=231)            | 230 | 219 | 208 | 176 | 60  | 18  | 15  | 7   | 4   | 3   | 2   |
| Patients censored          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil (N=456) | 0   | 4   | 9   | 64  | 195 | 231 | 237 | 242 | 243 | 246 | 246 |
| Placebo (N=231)            | 0   | 4   | 7   | 24  | 113 | 140 | 142 | 144 | 144 | 145 | 145 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/program/g\_km.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_PCRINF\_ITTIAC.pdf  
 14MAY2020 15:50

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset



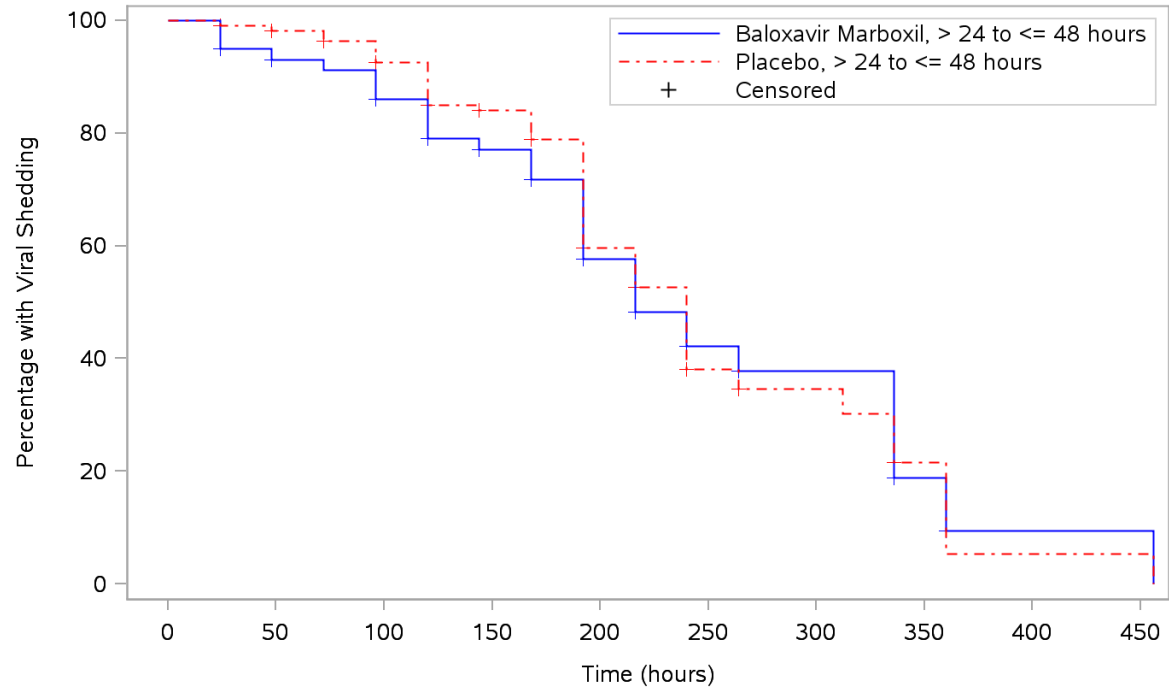
| Patients at risk                        |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 238 231 212 161 42 14 10 7 6 2 2     |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 120 113 110 94 34 7 7 3 3 2 2        |
| Patients censored                       |                                      |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 0 2 5 38 113 126 129 131 131 134 134 |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 0 2 3 13 64 84 84 85 85 86 86        |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../../CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:04



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset

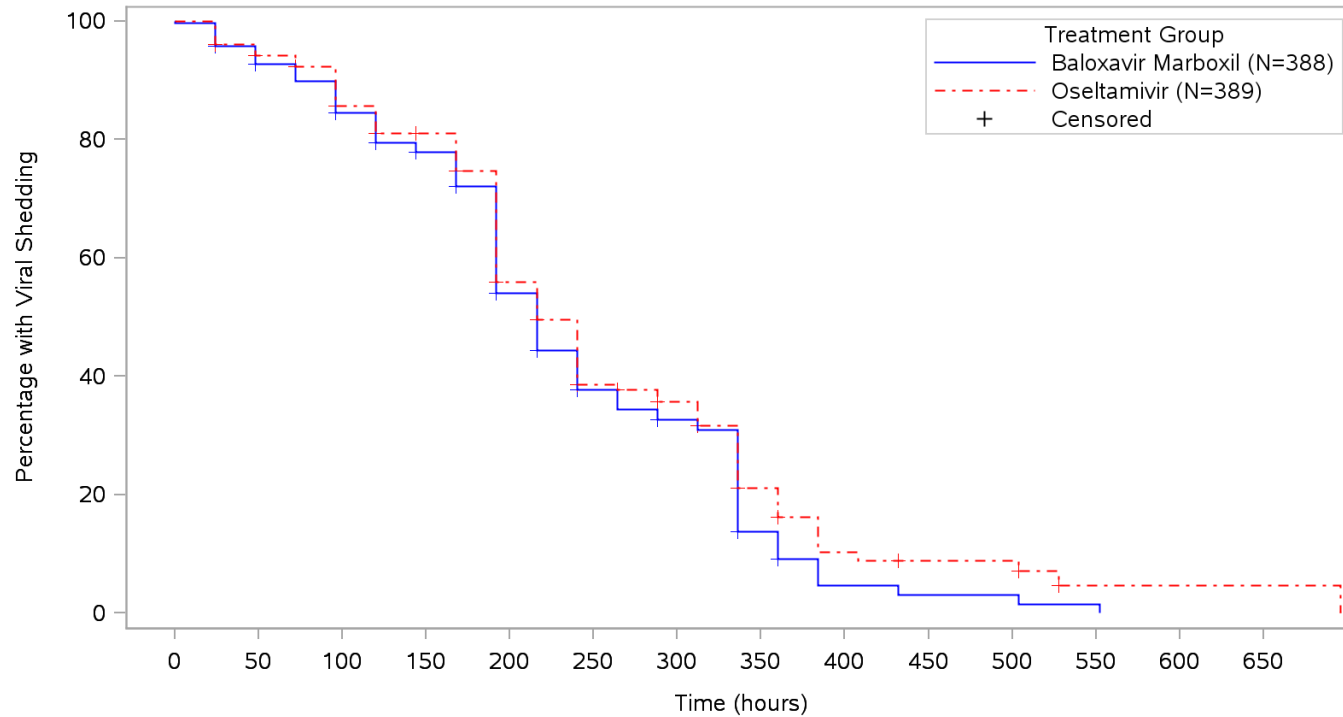


Patients at risk  
 Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours  
 Placebo, > 24 to <= 48 hours  
 Patients censored  
 Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours  
 Placebo, > 24 to <= 48 hours

|   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|   | 0   | 50  | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | 217 | 200 | 183 | 142 | 55  | 19  | 14  | 4   | 1   | 1   |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            | 110 | 106 | 98  | 82  | 26  | 11  | 8   | 4   | 1   | 1   |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | 0   | 2   | 4   | 26  | 82  | 105 | 108 | 111 | 112 | 112 |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            | 0   | 2   | 4   | 11  | 49  | 56  | 58  | 59  | 59  | 59  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..6/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:04

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

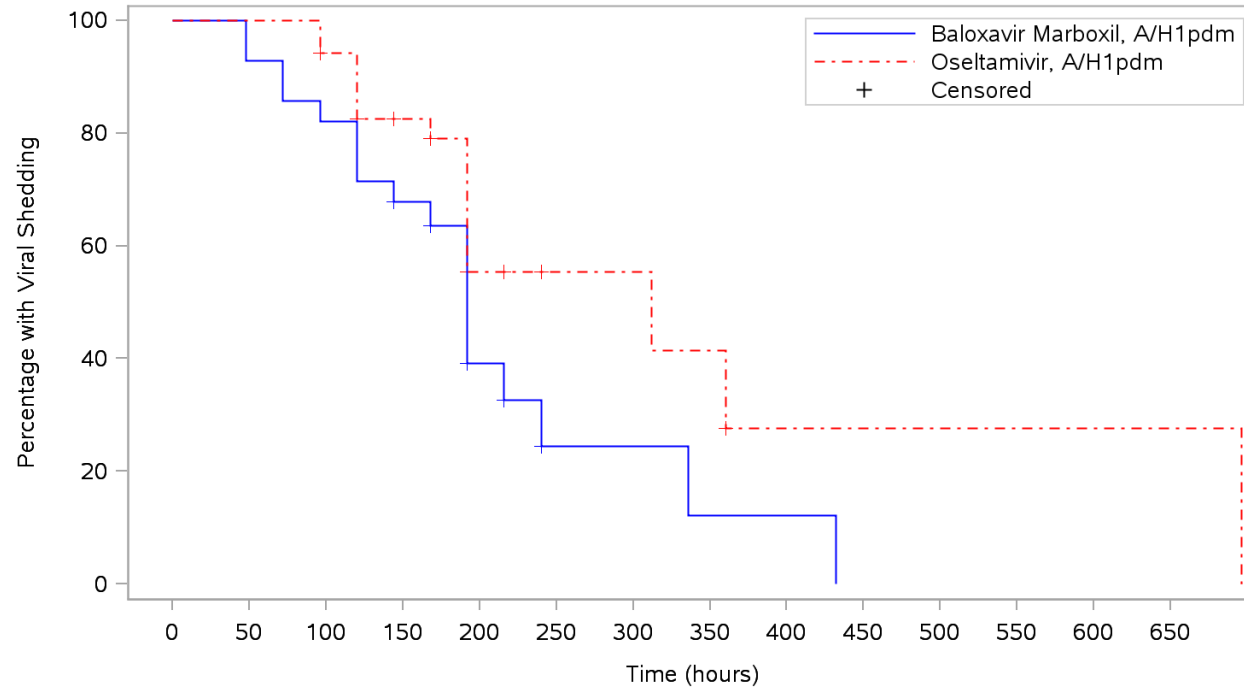


| Patients at risk           |     | 0   | 50  | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 | 500 | 550 | 600 | 650 |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil (N=388) | 385 | 353 | 318 | 257 | 106 | 45  | 38  | 12  | 3   | 2   | 2   | 1   | NE  | NE  |     |
| Oseltamivir (N=389)        | 384 | 356 | 315 | 266 | 98  | 43  | 35  | 17  | 7   | 5   | 5   | 1   | 1   | 1   |     |
| Patients censored          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil (N=388) | 0   | 4   | 8   | 44  | 126 | 158 | 159 | 163 | 165 | 165 | 165 | 165 | NE  | NE  |     |
| Oseltamivir (N=389)        | 0   | 6   | 15  | 47  | 142 | 171 | 176 | 180 | 182 | 183 | 183 | 185 | 185 | 185 |     |

Program: ..udies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 28MAY2020 15:50

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

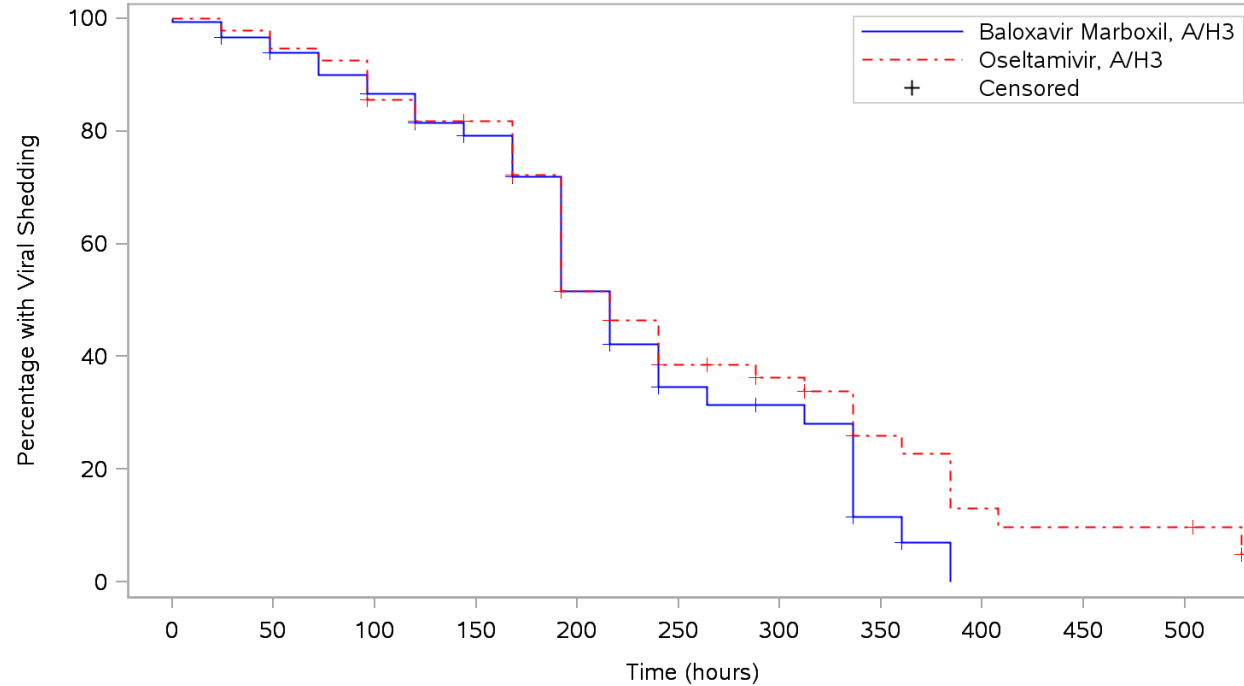


|                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 28 | 26 | 23 | 16 | 6  | 2  | 2  | 1  | 1  | NE | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H1pdm        | 35 | 35 | 32 | 24 | 7  | 4  | 4  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 0  | 0  | 0  | 3  | 7  | 9  | 9  | 9  | 9  | NE | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H1pdm        | 0  | 0  | 1  | 5  | 15 | 18 | 18 | 18 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

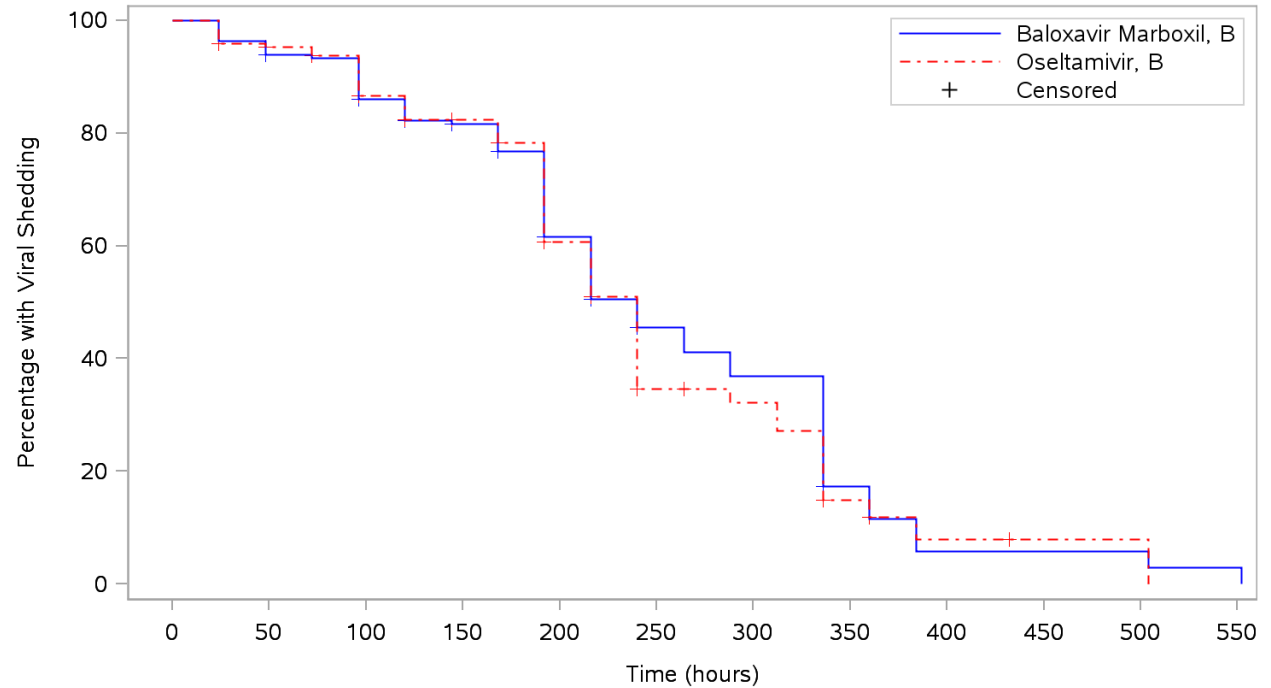


|                          |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk         |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 181 | 167 | 152 | 122 | 50 | 22 | 19 | 5  | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H3        | 187 | 177 | 156 | 130 | 41 | 19 | 15 | 8  | 4  | 3  | 3  |
| Patients censored        |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 0   | 3   | 5   | 22  | 56 | 69 | 70 | 72 | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H3        | 0   | 0   | 4   | 23  | 70 | 83 | 86 | 89 | 89 | 89 | 89 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

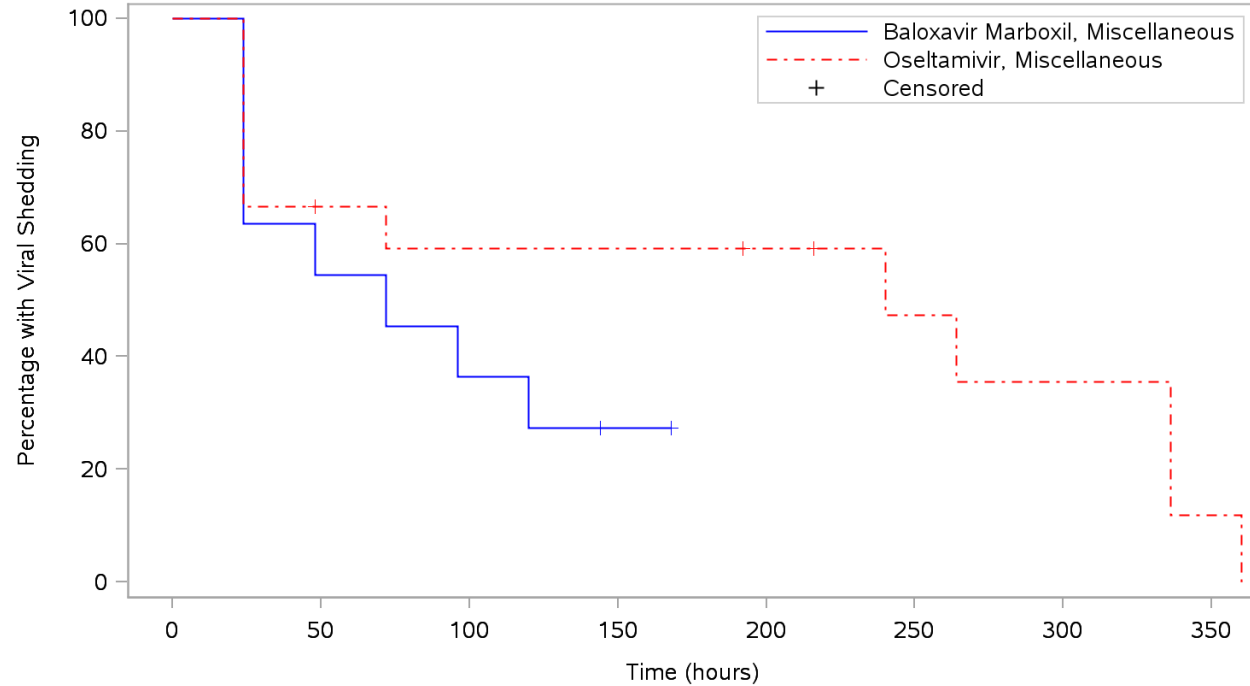


|                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 165 | 154 | 139 | 118 | 50 | 21 | 17 | 6  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| Oseltamivir, B        | 147 | 135 | 119 | 104 | 44 | 16 | 13 | 5  | 2  | 1  | 1  | NE |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0   | 1   | 3   | 17  | 60 | 77 | 77 | 79 | 79 | 79 | 79 | 79 |
| Oseltamivir, B        | 0   | 5   | 9   | 18  | 54 | 66 | 68 | 69 | 70 | 71 | 71 | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

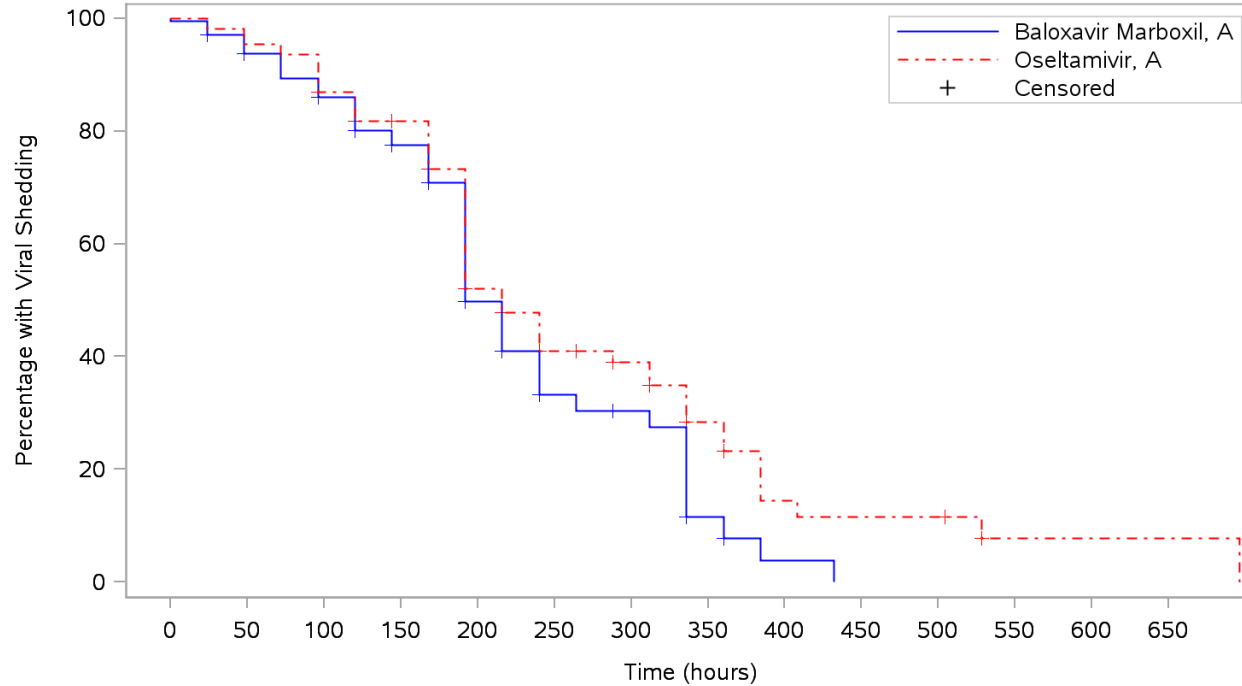


| Patients at risk                  |  | 0  | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 |
|-----------------------------------|--|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 11 | 6  | 4   | 1   | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, Miscellaneous        |  | 15 | 9  | 8   | 8   | 6   | 4   | 3   | 1   |
| Patients censored                 |  |    |    |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 0  | 0  | 0   | 2   | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, Miscellaneous        |  | 0  | 1  | 1   | 1   | 3   | 4   | 4   | 4   |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2

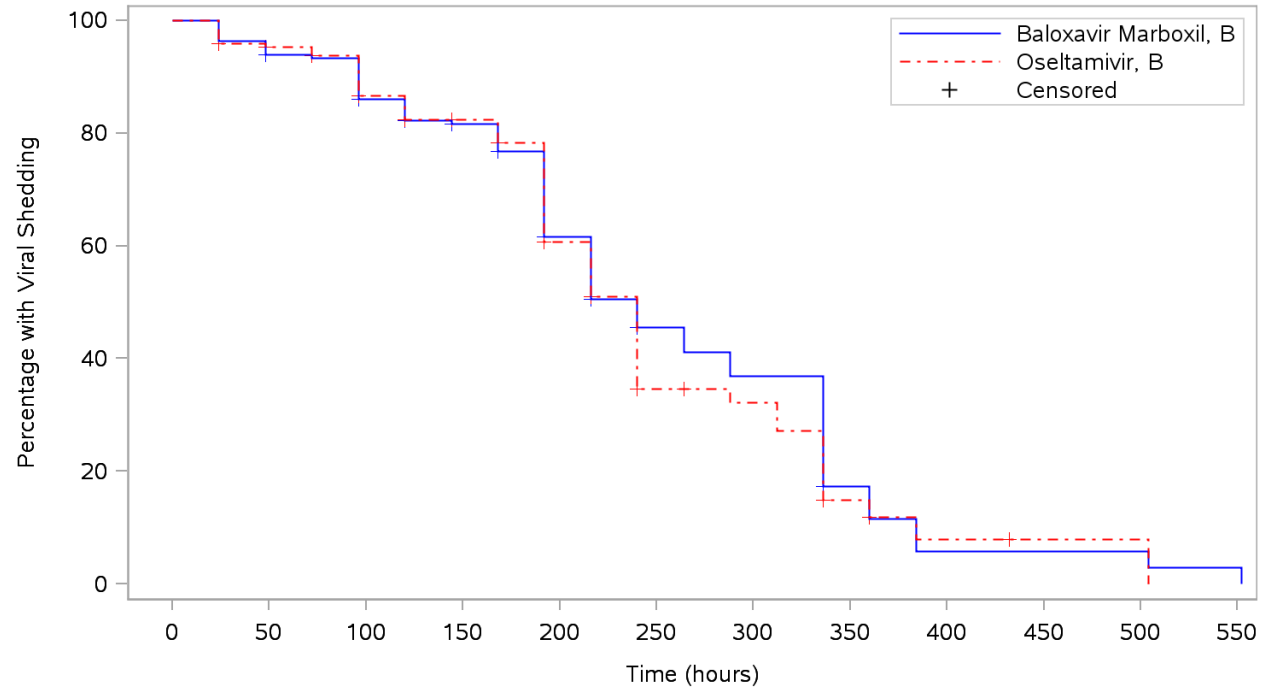


|                       |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, A | 209 | 193 | 175 | 138 | 56 | 24  | 21  | 6   | 1   | NE  | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, A        | 222 | 212 | 188 | 154 | 48 | 23  | 19  | 11  | 5   | 4   | 4   | 1   | 1   | 1   |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, A | 0   | 3   | 5   | 25  | 63 | 78  | 79  | 81  | 83  | NE  | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, A        | 0   | 0   | 5   | 28  | 85 | 101 | 104 | 107 | 108 | 108 | 108 | 110 | 110 | 110 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2



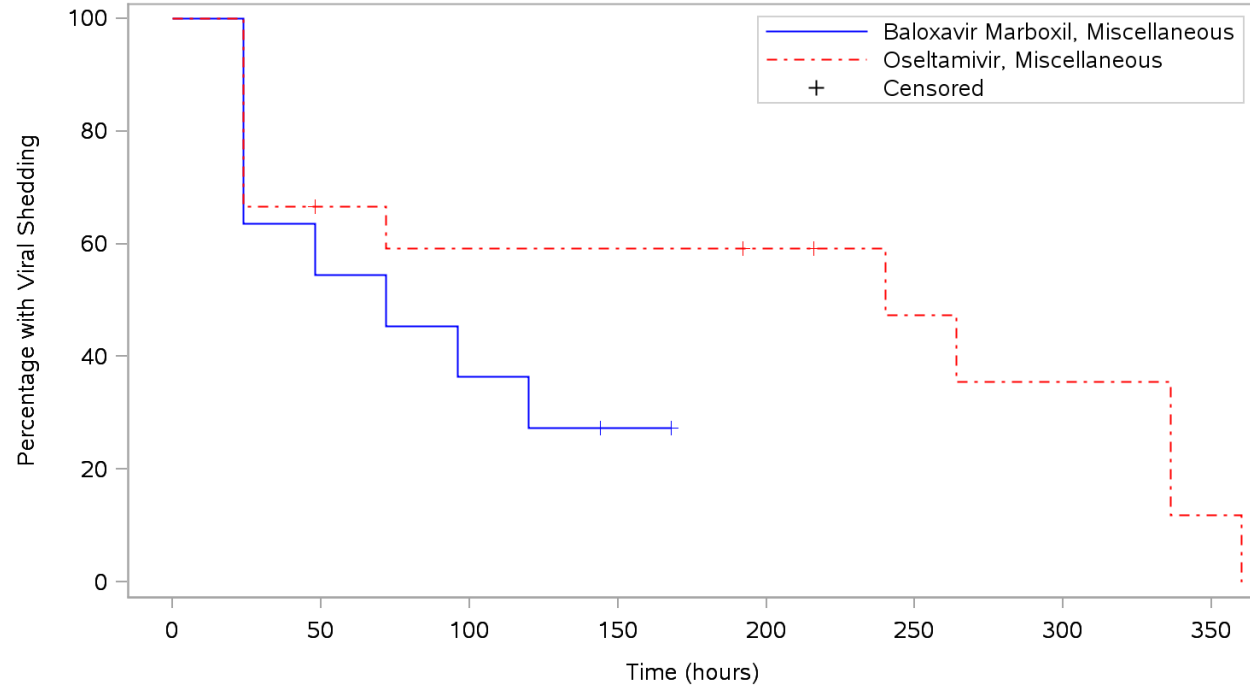
|                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 165 | 154 | 139 | 118 | 50 | 21 | 17 | 6  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| Oseltamivir, B        | 147 | 135 | 119 | 104 | 44 | 16 | 13 | 5  | 2  | 1  | 1  | NE |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0   | 1   | 3   | 17  | 60 | 77 | 77 | 79 | 79 | 79 | 79 | 79 |
| Oseltamivir, B        | 0   | 5   | 9   | 18  | 54 | 66 | 68 | 69 | 70 | 71 | 71 | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2

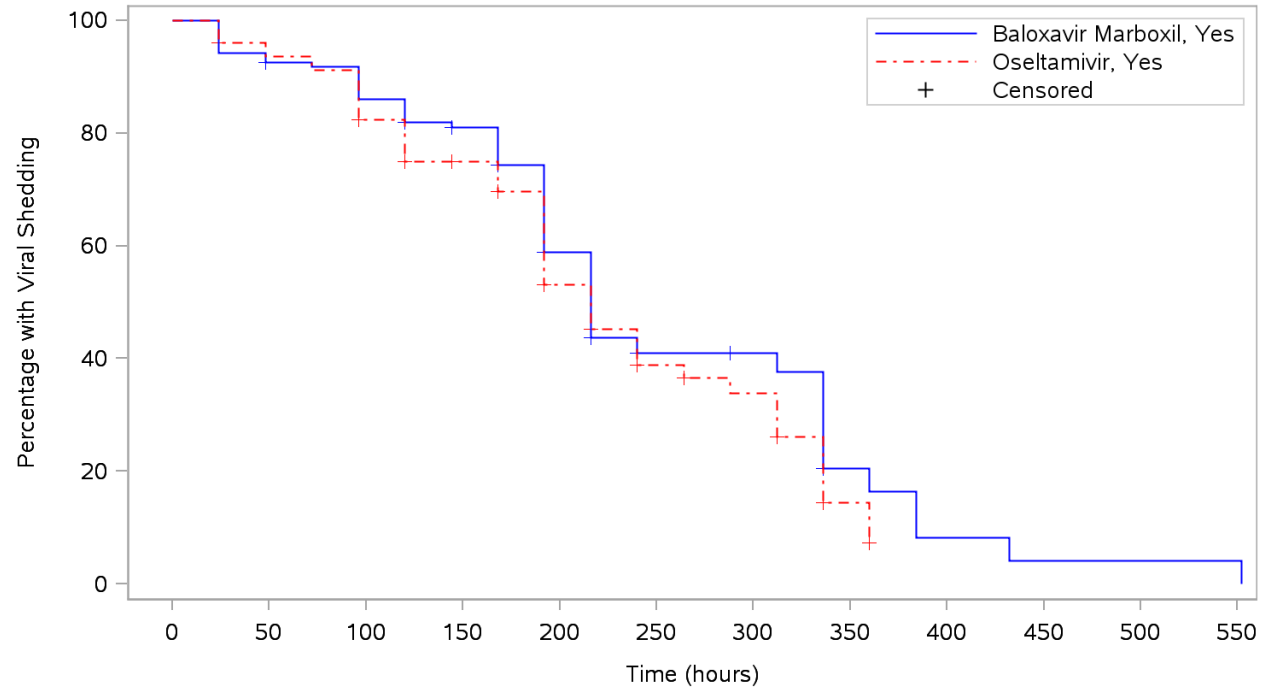


| Patients at risk                  |    |   |   |   |    |    |    |    |
|-----------------------------------|----|---|---|---|----|----|----|----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 11 | 6 | 4 | 1 | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, Miscellaneous        | 15 | 9 | 8 | 8 | 6  | 4  | 3  | 1  |
| Patients censored                 |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 0  | 0 | 0 | 2 | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, Miscellaneous        | 0  | 1 | 1 | 1 | 3  | 4  | 4  | 4  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Endocrine disorders

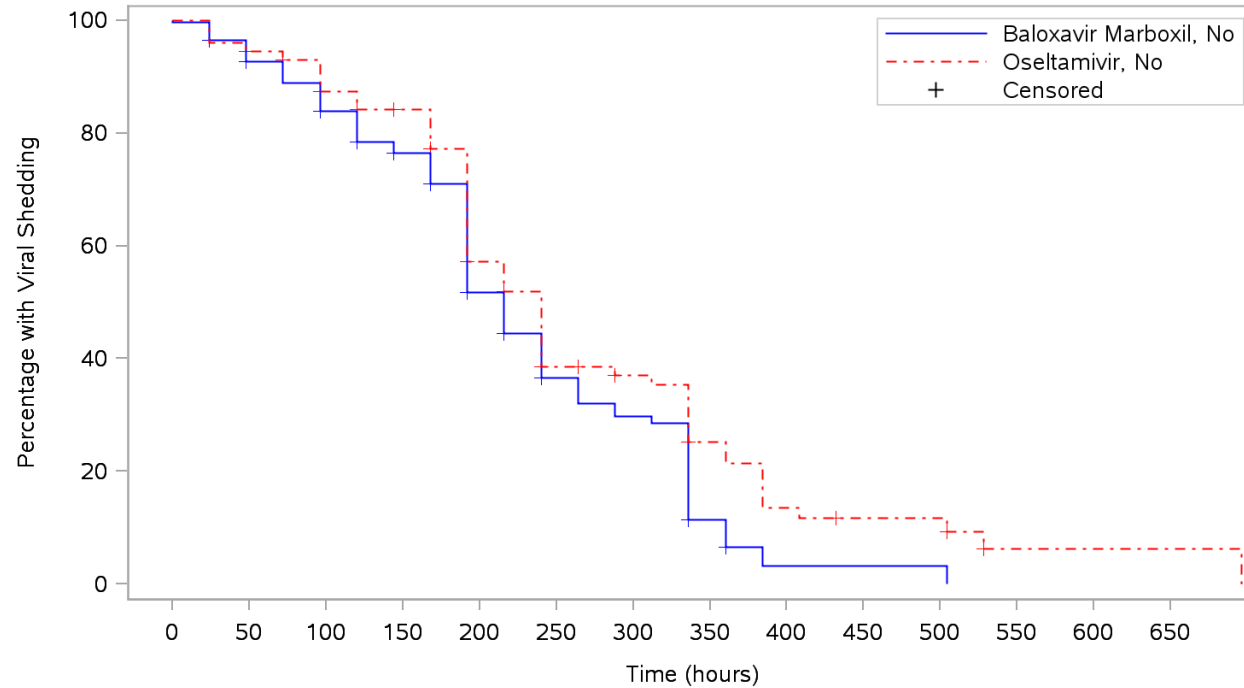


|                         |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk        |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 122 | 112 | 104 | 86 | 35 | 13 | 12 | 5  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| Osetamivir, Yes         | 127 | 116 | 101 | 85 | 34 | 17 | 13 | 4  | NE | NE | NE | NE |
| Patients censored       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 0   | 1   | 1   | 13 | 43 | 55 | 56 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 |
| Osetamivir, Yes         | 0   | 3   | 4   | 11 | 40 | 49 | 51 | 53 | NE | NE | NE | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Endocrine disorders



|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients at risk       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, No | 263 | 241 | 214 | 171 | 71  | 32  | 26  | 7   | 1   | 1   | 1   | NE  | NE  | NE  |
| Osetamivir, No         | 257 | 240 | 214 | 181 | 64  | 26  | 22  | 13  | 7   | 5   | 5   | 1   | 1   | 1   |
| Patients censored      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, No | 0   | 3   | 7   | 31  | 83  | 103 | 103 | 106 | 108 | 108 | 108 | NE  | NE  | NE  |
| Osetamivir, No         | 0   | 3   | 11  | 36  | 102 | 122 | 125 | 127 | 127 | 128 | 128 | 130 | 130 | 130 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

## **Subgruppenanalysen JapicCTI-153090**

### *Wirksamkeit*

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                     | Level         | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |       |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                                  |                          |
|--|---------------|---------------------------|-------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|-------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|----------------------------------|--------------------------|
|  |               | Patients                  |       | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients       |       | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank<br>p-value            | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test<br>p-value (lr) | Peto-Prentice<br>p-value |
|  |               | n                         | %     | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %     | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median |                                | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            |                                  |                          |
| All                                      | n/a           | 90                        | 100,0 | 84                  | 93,3  | 6        | 6,7  | 32,7          | 23,5                | 39,0                | 50,4           | 44,5                    | 65,5                    | 94             | 100,0 | 90                  | 95,7  | 4        | 4,3 | 51,4          | 39,9                | 64,2                | 79,0           | 67,6                    | 89,5                    | 0,2385                         | 0,84         | 0,62         | 1,13         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0046                   |
| Sex                                      | Male          | 52                        | 57,8  | 48                  | 92,3  | 4        | 7,7  | 38,1          | 27,2                | 44,5                | 51,2           | 44,5                    | 69,0                    | 55             | 58,5  | 53                  | 96,4  | 2        | 3,6 | 41,8          | 28,1                | 62,3                | 69,9           | 62,3                    | 81,9                    | 0,8110                         | 1,05         | 0,71         | 1,56         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0499                           | 0,3846                   |
|  | Female        | 38                        | 42,2  | 36                  | 94,7  | 2        | 5,3  | 26,9          | 17,3                | 37,1                | 49,5           | 35,3                    | 68,9                    | 39             | 41,5  | 37                  | 94,9  | 2        | 5,1 | 63,4          | 45,6                | 73,5                | 93,0           | 66,4                    | 103,1                   | 0,0318                         | 0,60         | 0,38         | 0,96         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0010                   |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 34,4  | 30                  | 96,8  | 1        | 3,2  | 24,9          | 9,9                 | 42,3                | 46,3           | 32,7                    | 63,9                    | 34             | 36,2  | 33                  | 97,1  | 1        | 2,9 | 45,6          | 22,9                | 63,9                | 66,7           | 47,3                    | 79,0                    | 0,3992                         | 0,81         | 0,49         | 1,33         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9663                           | 0,0896                   |
|  | >= 12         | 59                        | 65,6  | 54                  | 91,5  | 5        | 8,5  | 36,1          | 26,9                | 44,5                | 57,2           | 45,7                    | 69,5                    | 60             | 63,8  | 57                  | 95,0  | 3        | 5,0 | 58,2          | 41,8                | 69,9                | 84,2           | 69,9                    | 93,7                    | 0,3411                         | 0,83         | 0,57         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0149                   |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 54                        | 60,0  | 50                  | 92,6  | 4        | 7,4  | 28,3          | 17,8                | 37,1                | 48,2           | 36,1                    | 65,5                    | 64             | 68,1  | 61                  | 95,3  | 3        | 4,7 | 49,6          | 39,2                | 64,2                | 72,1           | 64,9                    | 89,9                    | 0,1117                         | 0,74         | 0,51         | 1,07         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -                                | 0,0036                   |
|  | A/H3          | 11                        | 12,2  | 9                   | 81,8  | 2        | 18,2 | 31,4          | 18,6                | 44,5                | 44,5           | 23,5                    | 113,4                   | 6              | 6,4   | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 45,2          | 18,9                | 103,0               | 100,0          | 18,9                    | 113,1                   | 0,9300                         | 1,05         | 0,36         | 3,07         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,5568                   |
|  | B             | 22                        | 24,4  | 22                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 43,3          | 14,7                | 62,1                | 65,0           | 43,3                    | 82,9                    | 22             | 23,4  | 21                  | 95,5  | 1        | 4,5 | 58,1          | 20,2                | 81,6                | 83,1           | 58,1                    | 92,8                    | 0,2601                         | 0,71         | 0,38         | 1,30         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0907                   |
|  | Miscellaneous | 3                         | 3,3   | 3                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 109,9         | 109,9               | 221,7               | 201,1          | 109,9                   | 221,7                   | 2              | 2,1   | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 28,1          | 28,1                | 39,9                | 34,0           | 28,1                    | 39,9                    | 0,0389                         | >999.99      | 0,00         | NE           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0455                   |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |       |                     |      |       |       |            |                     |                     |                | Placebo (N=94)          |                         |    |       |          |      |      |      |                     |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |         |              |   |              |                    |              |          |              |  |  |  |                  |               |
|--|--|---------------------------|------|----|-------|---------------------|------|-------|-------|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----|-------|----------|------|------|------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|---------|--------------|---|--------------|--------------------|--------------|----------|--------------|--|--|--|------------------|---------------|
|  |  | Patients                  |      |    |       | Patients with Event |      |       |       | Censored   |                     |                     |                | Time to event           |                         |    |       | Patients |      |      |      | Patients with Event |                     |                     |                | Censored                       |                         |         |              | Time to event                                 |              |                    |              | log-rank | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level                                    | n                         | %    | n  | %     | n                   | %    | n     | %     | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n  | %     | n        | %    | n    | %    | Q1 (hours)          | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median        | 95% Upper CL for Median | p-value | Hazard Ratio | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Convergence Status | p-value (lr) | p-value  |              |  |  |  |                  |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 65                        | 72,2 | 59 | 90,8  | 6                   | 9,2  | 28,6  | 19,8  | 37,1       | 48,1                | 37,6                | 60,8           | 70                      | 74,5                    | 67 | 95,7  | 3        | 4,3  | 47,9 | 41,8 | 64,2                | 75,3                | 66,4                | 90,7           | 0,1558                         | 0,77                    | 0,54    | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,0022             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
|  | B  | 22                        | 24,4 | 22 | 100,0 | 0                   | 0,0  | 43,3  | 14,7  | 62,1       | 65,0                | 43,3                | 82,9           | 22                      | 23,4                    | 21 | 95,5  | 1        | 4,5  | 58,1 | 20,2 | 81,6                | 83,1                | 58,1                | 92,8           | 0,2601                         | 0,71                    | 0,38    | 1,30         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0907             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
|  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0 | 0                   | 0,0  | 109,9 | 109,9 | 221,7      | 201,1               | 109,9               | 221,7          | 2                       | 2,1                     | 2  | 100,0 | 0        | 0,0  | 28,1 | 28,1 | 39,9                | 34,0                | 28,1                | 39,9           | 0,0389                         | >999.99                 | 0,00    | NE           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0455             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 36                        | 40,0 | 32 | 88,9  | 4                   | 11,1 | 37,9  | 24,9  | 47,4       | 63,9                | 45,1                | 90,3           | 49                      | 52,1                    | 48 | 98,0  | 1        | 2,0  | 51,4 | 39,2 | 77,1                | 88,7                | 69,9                | 97,0           | 0,9926                         | 1,00                    | 0,63    | 1,58         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5119       | 0,1802             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,0 | 52 | 96,3  | 2                   | 3,7  | 28,6  | 17,3  | 37,6       | 48,8                | 37,6                | 64,4           | 45                      | 47,9                    | 42 | 93,3  | 3        | 6,7  | 54,7 | 22,9 | 63,9                | 69,0                | 63,4                | 81,9           | 0,2238                         | 0,78                    | 0,51    | 1,17         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0304             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,2 | 35 | 92,1  | 3                   | 7,9  | 37,1  | 17,2  | 48,0       | 62,6                | 44,5                | 69,5           | 34                      | 36,2                    | 32 | 94,1  | 2        | 5,9  | 46,0 | 21,1 | 66,9                | 79,5                | 63,4                | 92,6           | 0,8734                         | 0,96                    | 0,59    | 1,56         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5392       | 0,4376             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 32,2 | 28 | 96,6  | 1                   | 3,4  | 28,2  | 14,1  | 39,0       | 45,4                | 28,7                | 62,1           | 34                      | 36,2                    | 33 | 97,1  | 1        | 2,9  | 46,2 | 33,4 | 63,9                | 69,5                | 51,4                | 89,5           | 0,0879                         | 0,64                    | 0,39    | 1,07         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0128             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2 | 19 | 95,0  | 1                   | 5,0  | 30,0  | 17,8  | 46,3       | 52,8                | 27,2                | 90,3           | 22                      | 23,4                    | 22 | 100,0 | 0        | 0,0  | 64,2 | 28,8 | 80,1                | 91,0                | 64,2                | 105,8          | 0,2961                         | 0,72                    | 0,39    | 1,34         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0248             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
|  | Missing                                  | 3                         | 3,3  | 2  | 66,7  | 1                   | 33,3 | 37,6  | 37,6  | NE         | 116,6               | 37,6                | NE             | 4                       | 4,3                     | 3  | 75,0  | 1        | 25,0 | 54,7 | 54,7 | 225,9               | 92,8                | 54,7                | 225,9          | 0,6522                         | 1,52                    | 0,25    | 9,37         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,9026             |              |          |              |  |  |  |                  |               |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 32                        | 35,6 | 29 | 90,6  | 3                   | 9,4  | 28,4  | 17,3  | 33,9       | 47,3                | 28,7                | 69,5           | 30                      | 31,9                    | 30 | 100,0 | 0        | 0,0  | 62,3 | 21,2 | 64,2                | 78,8                | 63,9                | 103,1          | 0,7236                         | 0,91                    | 0,54    | 1,53         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7418       | 0,0770             |              |          |              |  |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

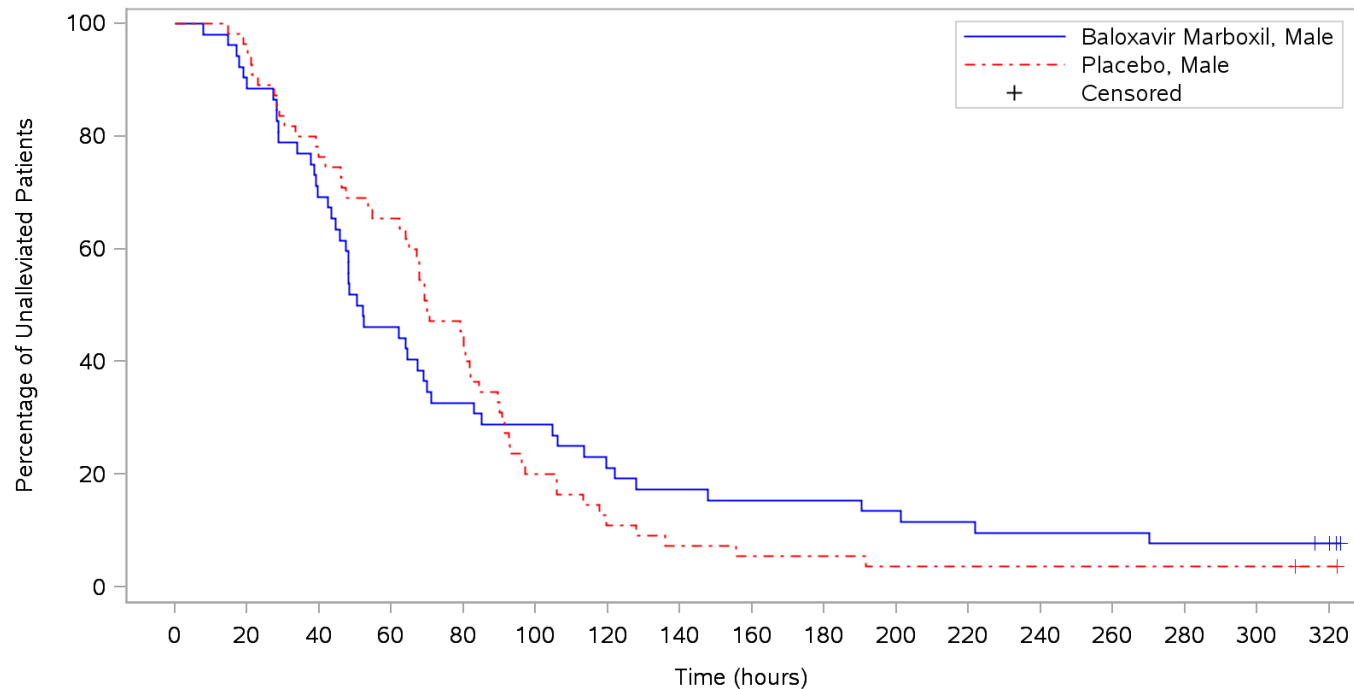
POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|      |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |      |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |    |      |          |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |         |  |          |              |  |  |  |                  |               |
|------|-------|---------------------------|------|----|------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|----|------|----------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|---------|--|----------|--------------|--|--|--|------------------|---------------|
|      |       | Patients                  |      |    |      | Patients with Event |     |            |                     | Censored            |                |                         |                         | Time to event  |      |    |      | Patients |     |            |                     | Patients with Event |                |                         |                         | Censored                       |              |              |              | Time to event                                 |              |         |  | log-rank | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name | Level | n                         | %    | n  | %    | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n  | %    | n        | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |  |          |              |  |  |  |                  |               |
|      | No    | 58                        | 64,4 | 55 | 94,8 | 3                   | 5,2 | 37,6       | 24,9                | 45,1                | 52,5           | 45,1                    | 67,3                    | 64             | 68,1 | 60 | 93,8 | 4        | 6,3 | 47,3       | 34,9                | 66,9                | 79,0           | 67,6                    | 91,3                    | 0,2376                         | 0,80         | 0,55         | 1,16         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0357  |  |          |              |  |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Sex



Patients at risk  
 Baloxavir Marboxil, Male  
 Placebo, Male  
 Patients censored  
 Baloxavir Marboxil, Male  
 Placebo, Male

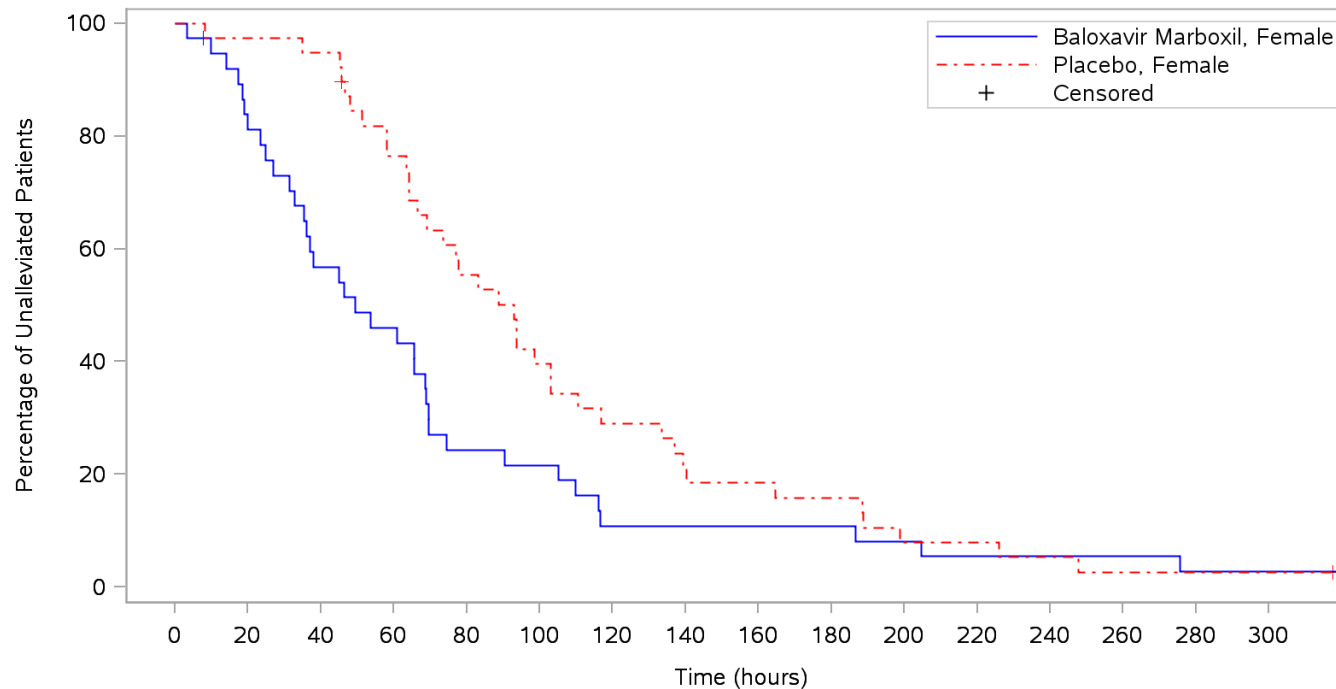
|                          |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                          | 0  | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 | 200 | 220 | 240 | 260 | 280 | 300 | 320 |
| Baloxavir Marboxil, Male | 52 | 46 | 36 | 24 | 17 | 15  | 11  | 9   | 8   | 8   | 7   | 6   | 5   | 5   | 4   | 4   | 3   |
| Placebo, Male            | 55 | 53 | 42 | 36 | 25 | 11  | 6   | 4   | 3   | 3   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 1   |
| Baloxavir Marboxil, Male | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   |
| Placebo, Male            | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   |

Program: ..al\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_TTAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:13



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Sex



|                            |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients at risk           |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, Female | 38 | 30 | 21 | 17 | 9  | 8  | 4  | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Placebo, Female            | 39 | 38 | 37 | 29 | 21 | 15 | 11 | 8 | 7 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Patients censored          |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, Female | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Placebo, Female            | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Program: ..al\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_TTAS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:13

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | Baloxavir Marboxil (N=88) |       |                     |       | Placebo (N=93) |       |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |              |               |    |    |    |
|-------|--|--|---------------------------|-------|---------------------|-------|----------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|----|----|
|       |  |  | Patients                  |       | Patients with Event |       | Patients       |       | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |                    |              | Absolute Risk Difference |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |    |    |    |
| Visit | Name                                     | Level                                    | n                         | %     | n                   | %     | n              | %     | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |    |    |
| Day 1 | All                                      | n/a                                      | 88                        | 100,0 | 88                  | 100,0 | 93             | 100,0 | 93                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |    |
|       | Sex                                      | Male                                     | 50                        | 56,8  | 50                  | 100,0 | 54             | 58,1  | 54                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |    |
|       |  | Female                                   | 38                        | 43,2  | 38                  | 100,0 | 39             | 41,9  | 39                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |    |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11                                    | 31                        | 35,2  | 31                  | 100,0 | 34             | 36,6  | 34                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |    |
|       |  | >= 12                                    | 57                        | 64,8  | 57                  | 100,0 | 59             | 63,4  | 59                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |    |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 54                        | 61,4  | 54                  | 100,0 | 64             | 68,8  | 64                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |    |
|       |  | A/H3                                     | 11                        | 12,5  | 11                  | 100,0 | 6              | 6,5   | 6                   | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       |  | B  | 22                        | 25,0  | 22                  | 100,0 | 21             | 22,6  | 21                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       |  | Miscellaneous                            | 1                         | 1,1   | 1                   | 100,0 | 2              | 2,2   | 2                   | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 65                        | 73,9  | 65                  | 100,0 | 70             | 75,3  | 70                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       |  | B  | 22                        | 25,0  | 22                  | 100,0 | 21             | 22,6  | 21                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       |  | Miscellaneous                            | 1                         | 1,1   | 1                   | 100,0 | 2              | 2,2   | 2                   | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,8  | 35                  | 100,0 | 49             | 52,7  | 49                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 53                        | 60,2  | 53                  | 100,0 | 44             | 47,3  | 44                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 37                        | 42,0  | 37                  | 100,0 | 34             | 36,6  | 34                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,8  | 28                  | 100,0 | 34             | 36,6  | 34                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,7  | 20                  | 100,0 | 22             | 23,7  | 22                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |
|       |  | Missing                                  | 3                         | 3,4   | 3                   | 100,0 | 3              | 3,2   | 3                   | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 31                        | 35,2  | 31                  | 100,0 | 30             | 32,3  | 30                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |
|       |  | No                                       | 57                        | 64,8  | 57                  | 100,0 | 63             | 67,7  | 63                  | 100,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |    |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |      | Placebo (N=93) |      |                     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |   |              |               |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |   | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test             |   |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %    | n              | %    | n                   | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
| Day 2 | All                                      | n/a           | 86                        | 97,7 | 42                  | 48,8 | 92             | 98,9 | 86                  | 93,5 | 0,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 0,17                     | -0,446        | Algorithm converged.  | -0,563        | -0,329       | 0,52          | Algorithm converged. | 0,42  | 0,65                           | <.0001         |                               | 1,91          | Algorithm converged. | 1,53  | 2,39         | <.0001        |        |
|       | Sex                                      | Male          | 49                        | 55,7 | 31                  | 63,3 | 54             | 58,1 | 49                  | 90,7 | 0,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 0,52                     | -0,275        | Algorithm converged.  | -0,430        | -0,119       | 0,70          | Algorithm converged. | 0,55  | 0,88                           | 0,0021         | 0,0008                        | 1,43          | Algorithm converged. | 1,14  | 1,80         | 0,0009        |        |
|       |  | Female        | 37                        | 42,0 | 11                  | 29,7 | 38             | 40,9 | 37                  | 97,4 | 0,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,00         | 0,09                     | -0,676        | Algorithm converged.  | -0,832        | -0,521       | 0,31          | Algorithm converged. | 0,19  | 0,50                           | <.0001         |                               | 3,28          | Algorithm converged. | 1,99  | 5,39         | <.0001        |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 35,2 | 17                  | 54,8 | 34             | 36,6 | 31                  | 91,2 | 0,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 0,47                     | -0,363        | Algorithm converged.  | -0,563        | -0,164       | 0,60          | Algorithm converged. | 0,43  | 0,84                           | 0,0030         | 0,3301                        | 1,66          | Algorithm converged. | 1,19  | 2,33         | 0,0010        |        |
|       |  | >= 12         | 55                        | 62,5 | 25                  | 45,5 | 58             | 62,4 | 55                  | 94,8 | 0,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,16                     | -0,494        | Algorithm converged.  | -0,637        | -0,350       | 0,48          | Algorithm converged. | 0,36  | 0,64                           | <.0001         |                               | 2,08          | Algorithm converged. | 1,55  | 2,80         | <.0001        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 53                        | 60,2 | 21                  | 39,6 | 64             | 68,8 | 61                  | 95,3 | 0,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,12                     | -0,557        | Algorithm converged.  | -0,698        | -0,415       | 0,42          | Algorithm converged. | 0,30  | 0,58                           | <.0001         | -                             | 2,41          | Algorithm converged. | 1,72  | 3,37         | <.0001        |        |
|       |  | A/H3          | 10                        | 11,4 | 1                   | 10,0 | 6              | 6,5  | 5                   | 83,3 | 0,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,00         | 0,44                     | -0,733        | Algorithm converged.  | -1,085        | -0,382       | 0,12          | Algorithm converged. | 0,02  | 0,80                           | 0,0282         |                               | 8,33          | Algorithm converged. | 1,25  | 55,36        | 0,0045        |        |
|       |  | B             | 22                        | 25,0 | 20                  | 90,9 | 20             | 21,5 | 19                  | 95,0 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 6,29                     | -0,041        | Algorithm converged.  | -0,194        | 0,113        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,81  | 1,13                           | 0,6034         |                               | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89  | 1,23         | 0,6115        |        |
|       |  | Miscellaneous | 1                         | 1,1  | 0                   | 0,0  | 2              | 2,2  | 1                   | 50,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                |                |                               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,4795 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 63                        | 71,6 | 22                  | 34,9 | 70             | 75,3 | 66                  | 94,3 | 0,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,10                     | -0,594        | Algorithm converged.  | -0,723        | -0,464       | 0,37          | Algorithm converged. | 0,26  | 0,52                           | <.0001         | -                             | 2,70          | Algorithm converged. | 1,92  | 3,80         | <.0001        |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |      | Placebo (N=93) |      |                     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |   |              |               |        |
|-------|----------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |                                  |  | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |   | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test             |   |              |               |        |
| Visit | Name                             | Level                                    | n                         | %    | n                   | %    | n              | %    | n                   | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |                                  | B  | 22                        | 25,0 | 20                  | 90,9 | 20             | 21,5 | 19                  | 95,0 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 6,29                     | -0,041        | Algorithm converged.  | -0,194       | 0,113         | 0,96          | Algorithm converged. | 0,81  | 1,13                           | 0,6034         |                               | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89  | 1,23         | 0,6115        |        |
|       |                                  | Miscellaneous                            | 1                         | 1,1  | 0                   | 0,0  | 2              | 2,2  | 1                   | 50,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                |                |                               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,4795 |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 34                        | 38,6 | 18                  | 52,9 | 49             | 52,7 | 45                  | 91,8 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 0,34                     | -0,389        | Algorithm converged.  | -0,573       | -0,204        | 0,58          | Algorithm converged. | 0,42  | 0,80                           | 0,0010         | 0,4472                        | 1,73          | Algorithm converged. | 1,25  | 2,41         | <.0001        |        |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 52                        | 59,1 | 24                  | 46,2 | 43             | 46,2 | 41                  | 95,3 | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,19                     | -0,492        | Algorithm converged.  | -0,641       | -0,343        | 0,48          | Algorithm converged. | 0,36  | 0,65                           | <.0001         |                               | 2,07          | Algorithm converged. | 1,53  | 2,79         | <.0001        |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 37                        | 42,0 | 17                  | 45,9 | 34             | 36,6 | 31                  | 91,2 | 0,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 0,32                     | -0,452        | Algorithm converged.  | -0,639       | -0,266        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,35  | 0,73                           | 0,0002         | 0,7915                        | 1,98          | Algorithm converged. | 1,38  | 2,86         | <.0001        |        |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 27                        | 30,7 | 15                  | 55,6 | 34             | 36,6 | 33                  | 97,1 | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,00         | 0,32                     | -0,415        | Algorithm converged.  | -0,611       | -0,219        | 0,57          | Algorithm converged. | 0,41  | 0,81                           | 0,0014         |                               | 1,75          | Algorithm converged. | 1,24  | 2,46         | <.0001        |        |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,7 | 9                   | 45,0 | 22             | 23,7 | 21                  | 95,5 | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,00         | 0,35                     | -0,505        | Algorithm converged.  | -0,739       | -0,270        | 0,47          | Algorithm converged. | 0,29  | 0,77                           | 0,0028         |                               | 2,12          | Algorithm converged. | 1,30  | 3,47         | 0,0004        |        |
|       |                                  | Missing                                  | 2                         | 2,3  | 1                   | 50,0 | 2              | 2,2  | 1                   | 50,0 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 50,40                    | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,980       | 0,980         | 1,00          | Algorithm converged. | 0,14  | 7,10                           | 1,0000         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,14  | 7,10         | 1,0000        |        |
|       | Vaccination status               | Yes                                      | 31                        | 35,2 | 12                  | 38,7 | 30             | 32,3 | 29                  | 96,7 | 0,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,00         | 0,18                     | -0,580        | Algorithm converged.  | -0,763       | -0,396        | 0,40          | Algorithm converged. | 0,26  | 0,63                           | <.0001         | 0,1110                        | 2,50          | Algorithm converged. | 1,60  | 3,91         | <.0001        |        |
|       |                                  | No                                       | 55                        | 62,5 | 30                  | 54,5 | 62             | 66,7 | 57                  | 91,9 | 0,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 0,30                     | -0,374        | Algorithm converged.  | -0,522       | -0,226        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,46  | 0,76                           | <.0001         |                               | 1,69          | Algorithm converged. | 1,31  | 2,17         | <.0001        |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |      | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test             |                      |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
| Day 3 | All                                      | n/a           | 65                        | 73,9 | 19                  | 29,2  | 61             | 65,6 | 49                  | 80,3 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 0,23                     | -0,511        | Algorithm converged.  | -0,660        | -0,362       | 0,36          | Algorithm converged. | 0,24         | 0,54                           | <.0001         |                               | 2,75          | Algorithm converged. | 1,85                 | 4,09         | <.0001        |        |
|       | Sex                                      | Male          | 39                        | 44,3 | 13                  | 33,3  | 37             | 39,8 | 27                  | 73,0 | 0,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 0,50                     | -0,396        | Algorithm converged.  | -0,602        | -0,191       | 0,46          | Algorithm converged. | 0,28         | 0,74                           | 0,0016         | 0,1564                        | 2,19          | Algorithm converged. | 1,35                 | 3,56         | 0,0006        |        |
|       |  | Female        | 26                        | 29,5 | 6                   | 23,1  | 24             | 25,8 | 22                  | 91,7 | 0,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,00         | 0,15                     | -0,686        | Algorithm converged.  | -0,882        | -0,490       | 0,25          | Algorithm converged. | 0,12         | 0,51                           | 0,0001         |                               | 3,97          | Algorithm converged. | 1,95                 | 8,10         | <.0001        |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 18                        | 20,5 | 6                   | 33,3  | 21             | 22,6 | 17                  | 81,0 | 0,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 0,51                     | -0,476        | Algorithm converged.  | -0,751        | -0,201       | 0,41          | Algorithm converged. | 0,21         | 0,82                           | 0,0112         | 0,6889                        | 2,43          | Algorithm converged. | 1,22                 | 4,82         | 0,0029        |        |
|       |  | >= 12         | 47                        | 53,4 | 13                  | 27,7  | 40             | 43,0 | 32                  | 80,0 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 0,26                     | -0,523        | Algorithm converged.  | -0,702        | -0,345       | 0,35          | Algorithm converged. | 0,21         | 0,56                           | <.0001         |                               | 2,89          | Algorithm converged. | 1,78                 | 4,71         | <.0001        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 41                        | 46,6 | 9                   | 22,0  | 43             | 46,2 | 37                  | 86,0 | 0,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,14                     | -0,641        | Algorithm converged.  | -0,805        | -0,477       | 0,26          | Algorithm converged. | 0,14         | 0,46                           | <.0001         |                               | -             | 3,92                 | Algorithm converged. | 2,17         | 7,07          | <.0001 |
|       |  | A/H3          | 9                         | 10,2 | 0                   | 0,0   | 4              | 4,3  | 3                   | 75,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               |                      |                      |              |               | 0,0044 |
|       |  | B             | 14                        | 15,9 | 9                   | 64,3  | 12             | 12,9 | 8                   | 66,7 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 4,56                     | -0,024        | Algorithm converged.  | -0,390        | 0,342        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,55         | 1,69                           | 0,8985         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,59                 | 1,81         | 0,9007        |        |
|       |  | Miscellaneous | 1                         | 1,1  | 1                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 1                   | 50,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               |                      |                      |              |               | 0,4795 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |   |              |              |               |
|-------|--|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |      | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |   | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test  |              |              |               |
| Visit | Name                                     | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 50                        | 56,8 | 9                   | 18,0  | 47             | 50,5 | 40                  | 85,1 | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,11                     | -0,671        | Algorithm converged.  | -0,818       | -0,524        | 0,21          | Algorithm converged. | 0,12  | 0,39                           | <.0001         | -                             | 4,73          | Algorithm converged.                                | 2,59         | 8,65         | <.0001        |
|       |  | B  | 14                        | 15,9 | 9                   | 64,3  | 12             | 12,9 | 8                   | 66,7 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 4,56                     | -0,024        | Algorithm converged.  | -0,390       | 0,342         | 0,96          | Algorithm converged. | 0,55  | 1,69                           | 0,8985         |                               | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,59         | 1,81         | 0,9007        |
|       |  | Miscellaneous                            | 1                         | 1,1  | 1                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 1                   | 50,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                |                |                               | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,4795        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 28                        | 31,8 | 8                   | 28,6  | 30             | 32,3 | 23                  | 76,7 | 0,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 0,40                     | -0,481        | Algorithm converged.  | -0,707       | -0,255        | 0,37          | Algorithm converged. | 0,20  | 0,69                           | 0,0017         | 0,9034                        | 2,68          | Algorithm converged.                                | 1,45         | 4,98         | 0,0003        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 37                        | 42,0 | 11                  | 29,7  | 31             | 33,3 | 26                  | 83,9 | 0,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 0,27                     | -0,541        | Algorithm converged.  | -0,738       | -0,345        | 0,35          | Algorithm converged. | 0,21  | 0,60                           | <.0001         |                               | 2,82          | Algorithm converged.                                | 1,68         | 4,74         | <.0001        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 27                        | 30,7 | 8                   | 29,6  | 19             | 20,4 | 16                  | 84,2 | 0,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 0,35                     | -0,546        | Algorithm converged.  | -0,784       | -0,308        | 0,35          | Algorithm converged. | 0,19  | 0,65                           | 0,0008         | 0,8809                        | 2,84          | Algorithm converged.                                | 1,54         | 5,25         | 0,0003        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 24                        | 27,3 | 7                   | 29,2  | 21             | 22,6 | 15                  | 71,4 | 0,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05         | 0,60                     | -0,423        | Algorithm converged.  | -0,688       | -0,157        | 0,41          | Algorithm converged. | 0,21  | 0,81                           | 0,0098         |                               | 2,45          | Algorithm converged.                                | 1,24         | 4,83         | 0,0051        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 11                        | 12,5 | 3                   | 27,3  | 19             | 20,4 | 17                  | 89,5 | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,32                     | -0,622        | Algorithm converged.  | -0,919       | -0,325        | 0,30          | Algorithm converged. | 0,11  | 0,81                           | 0,0172         |                               | 3,28          | Algorithm converged.                                | 1,23         | 8,72         | 0,0006        |
|       |  | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 1                   | 33,3  | 2              | 2,2  | 1                   | 50,0 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 19,56                    | -0,167        | Algorithm converged.  | -1,041       | 0,708         | 0,67          | Algorithm converged. | 0,08  | 5,54                           | 0,7074         |                               | 1,50          | Algorithm converged.                                | 0,18         | 12,46        | 0,7389        |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 20                        | 22,7 | 4                   | 20,0  | 19             | 20,4 | 15                  | 78,9 | 0,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,32                     | -0,589        | Algorithm converged.  | -0,843       | -0,336        | 0,25          | Algorithm converged. | 0,10  | 0,63                           | 0,0030         | 0,3160                        | 3,95          | Algorithm converged.                                | 1,59         | 9,77         | 0,0003        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |      | Placebo (N=93) |      |                     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |                      |              |               |               |                      |              |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |                      |              | Relative Risk |               |                      |              |              | Relative Risk                  |                               |               |                      | CMH Test     |              |               |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %    | n              | %    | n                   | %    | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No            | 45                        | 51,1 | 15                  | 33,3 | 42             | 45,2 | 34                  | 81,0 | 0,12                           |              |              | -0,476                   | Algorithm converged. | -0,658       | -0,294        | 0,41          | Algorithm converged. | 0,27         | 0,64         | <.0001                         |                               | 2,43          | Algorithm converged. | 1,57         | 3,77         | <.0001        |
| Day 6 | All                                      | n/a           | 87                        | 98,9 | 11                  | 12,6 | 92             | 98,9 | 20                  | 21,7 | 0,52                           |              |              | -0,091                   | Algorithm converged. | -0,200       | 0,019         | 0,58          | Algorithm converged. | 0,30         | 1,14         | 0,1155                         |                               | 1,72          | Algorithm converged. | 0,88         | 3,38         | 0,1090        |
|       | Sex                                      | Male          | 50                        | 56,8 | 7                   | 14,0 | 54             | 58,1 | 9                   | 16,7 | 0,81                           |              |              | -0,027                   | Algorithm converged. | -0,165       | 0,112         | 0,84          | Algorithm converged. | 0,34         | 2,09         | 0,7072                         | 0,2448                        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,48         | 2,96         | 0,7078        |
|       |  | Female        | 37                        | 42,0 | 4                   | 10,8 | 38             | 40,9 | 11                  | 28,9 | 0,30                           |              |              | -0,181                   | Algorithm converged. | -0,357       | -0,006        | 0,37          | Algorithm converged. | 0,13         | 1,07         | 0,0663                         |                               | 2,68          | Algorithm converged. | 0,94         | 7,66         | 0,0512        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 35,2 | 5                   | 16,1 | 34             | 36,6 | 6                   | 17,6 | 0,90                           |              |              | -0,015                   | Algorithm converged. | -0,197       | 0,167         | 0,91          | Algorithm converged. | 0,31         | 2,70         | 0,8706                         | 0,3114                        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,37         | 3,23         | 0,8715        |
|       |  | >= 12         | 56                        | 63,6 | 6                   | 10,7 | 58             | 62,4 | 14                  | 24,1 | 0,38                           |              |              | -0,134                   | Algorithm converged. | -0,271       | 0,002         | 0,44          | Algorithm converged. | 0,18         | 1,07         | 0,0714                         |                               | 2,25          | Algorithm converged. | 0,93         | 5,45         | 0,0607        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 53                        | 60,2 | 6                   | 11,3 | 64             | 68,8 | 16                  | 25,0 | 0,38                           |              |              | -0,137                   | Algorithm converged. | -0,273       | -0,001        | 0,45          | Algorithm converged. | 0,19         | 1,08         | 0,0726                         | -                             | 2,21          | Algorithm converged. | 0,93         | 5,24         | 0,0605        |
|       |  | A/H3          | 11                        | 12,5 | 1                   | 9,1  | 6              | 6,5  | 1                   | 16,7 | 0,50                           |              |              | -0,076                   | Algorithm converged. | -0,419       | 0,267         | 0,55          | Algorithm converged. | 0,04         | 7,25         | 0,6461                         |                               | 1,83          | Algorithm converged. | 0,14         | 24,37        | 0,6531        |
|       |  | B             | 22                        | 25,0 | 4                   | 18,2 | 20             | 21,5 | 3                   | 15,0 | 1,26                           |              |              | 0,032                    | Algorithm converged. | -0,193       | 0,256         | 1,21          | Algorithm converged. | 0,31         | 4,77         | 0,7830                         |                               | 0,83          | Algorithm converged. | 0,21         | 3,24         | 0,7848        |
|       |  | Miscellaneous | 1                         | 1,1  | 0                   | 0,0  | 2              | 2,2  | 0                   | 0,0  | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 64                        | 72,7 | 7                   | 10,9 | 70             | 75,3 | 17                  | 24,3 | 0,38                           |              |              | -0,133                   | Algorithm converged. | -0,260       | -0,007        | 0,45          | Algorithm converged. | 0,20         | 1,01         | 0,0543                         | -                             | 2,22          | Algorithm converged. | 0,99         | 5,00         | 0,0449        |
|       |  | B             | 22                        | 25,0 | 4                   | 18,2 | 20             | 21,5 | 3                   | 15,0 | 1,26                           |              |              | 0,032                    | Algorithm converged. | -0,193       | 0,256         | 1,21          | Algorithm converged. | 0,31         | 4,77         | 0,7830                         |                               | 0,83          | Algorithm converged. | 0,21         | 3,24         | 0,7848        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                     |  | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |      | Placebo (N=93) |      |                     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|-------------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |                                     |  | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Odds Ratio                     |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      | CMH Test     |              |               |
| Visit | Name                                | Level                                    | n                         | %    | n                   | %    | n              | %    | n                   | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |                                     | Miscellaneous                            | 1                         | 1,1  | 0                   | 0,0  | 2              | 2,2  | 0                   | 0,0  | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Time to treatment from flu onset    | >= 0 to <= 24 hours                      | 34                        | 38,6 | 7                   | 20,6 | 49             | 52,7 | 12                  | 24,5 | 0,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28         | 2,30                     | -0,039        | Algorithm converged. | -0,221        | 0,143        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,37         | 1,91                           | 0,6794         | 0,3025                        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,52         | 2,71         | 0,6792        |
|       |                                     | > 24 to <= 48 hours                      | 53                        | 60,2 | 4                   | 7,5  | 43             | 46,2 | 8                   | 18,6 | 0,36                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 1,28                     | -0,111        | Algorithm converged. | -0,247        | 0,026        | 0,41          | Algorithm converged. | 0,13         | 1,26                           | 0,1179         |                               | 2,47          | Algorithm converged. | 0,80         | 7,64         | 0,1051        |
|       | Meals before and after dosing       | Dosing < 2 hours from food intake        | 37                        | 42,0 | 5                   | 13,5 | 34             | 36,6 | 8                   | 23,5 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 1,74                     | -0,100        | Algorithm converged. | -0,280        | 0,080        | 0,57          | Algorithm converged. | 0,21         | 1,59                           | 0,2846         |                               | 1,74          | Algorithm converged. | 0,63         | 4,81         | 0,2791        |
|       |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 27                        | 30,7 | 3                   | 11,1 | 34             | 36,6 | 7                   | 20,6 | 0,48                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11         | 2,08                     | -0,095        | Algorithm converged. | -0,275        | 0,086        | 0,54          | Algorithm converged. | 0,15         | 1,89                           | 0,3353         |                               | 1,85          | Algorithm converged. | 0,53         | 6,50         | 0,3247        |
|       |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,7 | 3                   | 15,0 | 22             | 23,7 | 5                   | 22,7 | 0,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12         | 2,92                     | -0,077        | Algorithm converged. | -0,312        | 0,158        | 0,66          | Algorithm converged. | 0,18         | 2,41                           | 0,5301         |                               | 1,52          | Algorithm converged. | 0,41         | 5,54         | 0,5292        |
|       |                                     | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 0                   | 0,0  | 2              | 2,2  | 0                   | 0,0  | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Vaccination status                  | Yes                                      | 31                        | 35,2 | 2                   | 6,5  | 30             | 32,3 | 6                   | 20,0 | 0,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 1,49                     | -0,135        | Algorithm converged. | -0,303        | 0,032        | 0,32          | Algorithm converged. | 0,07         | 1,47                           | 0,1445         |                               | 3,10          | Algorithm converged. | 0,68         | 14,17        | 0,1201        |
|       |                                     | No                                       | 56                        | 63,6 | 9                   | 16,1 | 62             | 66,7 | 14                  | 22,6 | 0,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26         | 1,66                     | -0,065        | Algorithm converged. | -0,207        | 0,077        | 0,71          | Algorithm converged. | 0,33         | 1,51                           | 0,3776         |                               | 1,41          | Algorithm converged. | 0,66         | 2,99         | 0,3748        |
| Day 9 | All                                 | n/a                                      | 86                        | 97,7 | 1                   | 1,2  | 91             | 97,8 | 1                   | 1,1  | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07         | 17,20                    | 0,001         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,032        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,07         | 16,65                          | 0,9679         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,06         | 14,87        | 0,9680        |
|       | Sex                                 | Male                                     | 50                        | 56,8 | 1                   | 2,0  | 53             | 57,0 | 1                   | 1,9  | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06         | 17,44                    | 0,001         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,054        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,07         | 16,49                          | 0,9668         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,06         | 14,68        | 0,9670        |
|       |                                     | Female                                   | 36                        | 40,9 | 0                   | 0,0  | 38             | 40,9 | 0                   | 0,0  | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 30                        | 34,1 | 0                   | 0,0  | 33             | 35,5 | 0                   | 0,0  | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE           | NE           | NE            |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                                   | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |     | Placebo (N=93) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |  |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|-------|--|-----------------------------------|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |                                   | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |  | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test             |                      |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level                             | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | >= 12                             | 56                        | 63,6 | 1                   | 1,8 | 58             | 62,4 | 1                   | 1,7 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,98                    | 0,001         | Algorithm converged.   | -0,048        | 0,049        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,07         | 16,16                          | 0,9800         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,06        | 0,9801        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                           | 52                        | 59,1 | 1                   | 1,9 | 63             | 67,7 | 1                   | 1,6 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 19,92                    | 0,003         | Algorithm converged.   | -0,045        | 0,052        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,08         | 18,90                          | 0,8911         | -                             | 0,83          | Algorithm converged. | 0,05                 | 12,88        | 0,8914        |        |
|       |  | A/H3                              | 11                        | 12,5 | 0                   | 0,0 | 6              | 6,5  | 0                   | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE            |        |
|       |  | B                                 | 22                        | 25,0 | 0                   | 0,0 | 20             | 21,5 | 0                   | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE            |        |
|       |  | Miscellaneous                     | 1                         | 1,1  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,2  | 0                   | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE            |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 63                        | 71,6 | 1                   | 1,6 | 69             | 74,2 | 1                   | 1,4 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 17,91                    | 0,001         | Algorithm converged.   | -0,040        | 0,043        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,07         | 17,14                          | 0,9483         | -                             | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,29        | 0,9485        |        |
|       |  | B                                 | 22                        | 25,0 | 0                   | 0,0 | 20             | 21,5 | 0                   | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE            |        |
|       |  | Miscellaneous                     | 1                         | 1,1  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,2  | 0                   | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE            |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours               | 34                        | 38,6 | 1                   | 2,9 | 48             | 51,6 | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.  |               |              |               | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE            | 0,2348 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours               | 52                        | 59,1 | 0                   | 0,0 | 43             | 46,2 | 1                   | 2,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.47384192 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,2715        |        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 37                        | 42,0 | 1                   | 2,7 | 34             | 36,6 | 1                   | 2,9 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 15,25                    | -0,002        | Algorithm converged.   | -0,080        | 0,075        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,06         | 14,12                          | 0,9516         | -                             | 1,09          | Algorithm converged. | 0,07                 | 16,73        | 0,9520        |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                    |  | Baloxavir Marboxil (N=88) |      |                     |     | Placebo (N=93) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |              |                          |               |                      |              |               |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--------------------|--|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |                    |  | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      |              | Relative Risk |               |                      | Relative Risk                  |              |                | CMH Test                      |               |                    |                      |              |               |        |
| Visit | Name               | Level                                    | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |                    | Dosing within 2-4 hours from food intake | 27                        | 30,7 | 0                   | 0,0 | 33             | 35,5 | 0                   | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |
|       |                    | Dosing > 4 hours from food intake        | 19                        | 21,6 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,7 | 0                   | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |
|       |                    | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,2  | 0                   | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |
|       | Vaccination status | Yes                                      | 30                        | 34,1 | 0                   | 0,0 | 30             | 32,3 | 0                   | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             |                               | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |
|       |                    | No                                       | 56                        | 63,6 | 1                   | 1,8 | 61             | 65,6 | 1                   | 1,6 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07         | 17,87                    | 0,001         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,049         | 1,09          | Algorithm converged. | 0,07                           | 17,00        | 0,9514         |                               |               | 0,92               | Algorithm converged. | 0,06         | 14,33         | 0,9516 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Cough Symptom

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |               |
|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|---------------|
|  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients       |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |               |
| All                                      | n/a           | 72                        | 80,0 | 69                  | 95,8  | 3        | 4,2 | 7,4           | 5,1                 | 14,2                | 22,3           | 15,4                    | 29,4                    | 70             | 74,5 | 68                  | 97,1  | 2        | 2,9 | 13,0          | 5,7                 | 19,8                | 33,2           | 21,2                    | 51,4                    | 0,3875                         | 0,86         | 0,62         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1236           |               |
| Sex                                      | Male          | 41                        | 45,6 | 40                  | 97,6  | 1        | 2,4 | 7,9           | 4,4                 | 16,1                | 22,3           | 14,6                    | 36,7                    | 38             | 40,4 | 37                  | 97,4  | 1        | 2,6 | 8,0           | 4,5                 | 19,0                | 29,2           | 16,6                    | 39,2                    | 0,9892                         | 1,00         | 0,64         | 1,56         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3363       | 0,6705           |               |
|  | Female        | 31                        | 34,4 | 29                  | 93,5  | 2        | 6,5 | 7,4           | 3,3                 | 14,7                | 24,9           | 9,8                     | 45,1                    | 32             | 34,0 | 31                  | 96,9  | 1        | 3,1 | 17,4          | 3,5                 | 31,2                | 48,5           | 20,9                    | 83,1                    | 0,2894                         | 0,76         | 0,45         | 1,27         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0773           |               |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 24                        | 26,7 | 24                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 9,9           | 0,7                 | 18,6                | 24,8           | 9,9                     | 45,1                    | 26             | 27,7 | 25                  | 96,2  | 1        | 3,8 | 12,9          | 3,5                 | 25,7                | 42,2           | 13,0                    | 64,9                    | 0,3676                         | 0,77         | 0,44         | 1,36         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7449       | 0,3404           |               |
|  | >= 12         | 48                        | 53,3 | 45                  | 93,8  | 3        | 6,3 | 6,0           | 3,4                 | 14,2                | 21,2           | 9,4                     | 33,9                    | 44             | 46,8 | 43                  | 97,7  | 1        | 2,3 | 15,4          | 4,8                 | 21,2                | 30,5           | 19,0                    | 53,2                    | 0,6447                         | 0,91         | 0,59         | 1,38         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2009           |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 43                        | 47,8 | 40                  | 93,0  | 3        | 7,0 | 6,4           | 4,4                 | 14,7                | 22,3           | 9,9                     | 26,1                    | 49             | 52,1 | 48                  | 98,0  | 1        | 2,0 | 16,3          | 4,5                 | 23,7                | 35,1           | 21,2                    | 53,2                    | 0,1106                         | 0,71         | 0,46         | 1,08         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,0377           |               |
|  | A/H3          | 11                        | 12,2 | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 0,8           | 0,7                 | 18,6                | 18,6           | 0,8                     | 46,3                    | 4              | 4,3  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,7          | 3,6                 | 45,2                | 35,4           | 3,6                     | 98,9                    | 0,6811                         | 0,78         | 0,24         | 2,52         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4585           |               |
|  | B             | 15                        | 16,7 | 15                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 9,8           | 3,4                 | 18,7                | 36,7           | 5,9                     | 64,4                    | 15             | 16,0 | 14                  | 93,3  | 1        | 6,7 | 7,2           | 4,8                 | 31,2                | 44,3           | 6,0                     | 80,5                    | 0,9304                         | 1,03         | 0,49         | 2,18         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8251           |               |
|  | Miscellaneous | 3                         | 3,3  | 3                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 92,4          | 92,4                | 159,0               | 109,9          | 92,4                    | 159,0                   | 2              | 2,1  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 2,8           | 2,8                 | 18,3                | 10,6           | 2,8                     | 18,3                    | 0,0389                         | >999.99      | 0,00         | NE           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0455           |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Cough Symptom

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |                     |   |     |          |      |       |               |      |       | Placebo (N=94) |      |    |          |   |      |                     |     |      |          |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |      |      |   |        |          |  |              |  |  |                  |               |
|--|--|---------------------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|------|-------|---------------|------|-------|----------------|------|----|----------|---|------|---------------------|-----|------|----------|------|------|--------------------------------|---------|------|------|---|--------|----------|--|--------------|--|--|------------------|---------------|
|  |  | Patients                  |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |      |       | Time to event |      |       |                |      |    | Patients |   |      | Patients with Event |     |      | Censored |      |      | Time to event                  |         |      |      |   |        | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 54                        | 60,0 | 51 | 94,4                | 3 | 5,6 | 6,4      | 3,3  | 9,9   | 19,8          | 9,9  | 25,8  | 53             | 56,4 | 52 | 98,1     | 1 | 1,9  | 16,3                | 4,5 | 23,7 | 35,1     | 21,2 | 53,2 | 0,0939                         | 0,72    | 0,48 | 1,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -      | 0,0223   |  |              |  |  |                  |               |
|  | B  | 15                        | 16,7 | 15 | 100,0               | 0 | 0,0 | 9,8      | 3,4  | 18,7  | 36,7          | 5,9  | 64,4  | 15             | 16,0 | 14 | 93,3     | 1 | 6,7  | 7,2                 | 4,8 | 31,2 | 44,3     | 6,0  | 80,5 | 0,9304                         | 1,03    | 0,49 | 2,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8251   |  |              |  |  |                  |               |
|  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0               | 0 | 0,0 | 92,4     | 92,4 | 159,0 | 109,9         | 92,4 | 159,0 | 2              | 2,1  | 2  | 100,0    | 0 | 0,0  | 2,8                 | 2,8 | 18,3 | 10,6     | 2,8  | 18,3 | 0,0389                         | >999.99 | 0,00 | NE   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0455   |  |              |  |  |                  |               |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 27                        | 30,0 | 25 | 92,6                | 2 | 7,4 | 7,5      | 0,7  | 17,1  | 24,9          | 8,3  | 45,1  | 36             | 38,3 | 36 | 100,0    | 0 | 0,0  | 19,9                | 7,2 | 30,7 | 41,7     | 29,1 | 55,8 | 0,7649                         | 0,92    | 0,55 | 1,56 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9693 | 0,1597   |  |              |  |  |                  |               |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 45                        | 50,0 | 44 | 97,8                | 1 | 2,2 | 7,4      | 3,4  | 14,6  | 21,2          | 14,2 | 33,9  | 34             | 36,2 | 32 | 94,1     | 2 | 5,9  | 6,0                 | 3,6 | 16,6 | 23,5     | 8,2  | 53,2 | 0,5523                         | 0,87    | 0,55 | 1,38 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6352   |  |              |  |  |                  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 30                        | 33,3 | 29 | 96,7                | 1 | 3,3 | 7,9      | 4,7  | 15,4  | 23,6          | 14,2 | 42,7  | 24             | 25,5 | 23 | 95,8     | 1 | 4,2  | 10,5                | 0,3 | 18,5 | 20,5     | 12,9 | 64,9 | 0,7755                         | 0,92    | 0,53 | 1,60 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9846 | 0,7882   |  |              |  |  |                  |               |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 24                        | 26,7 | 23 | 95,8                | 1 | 4,2 | 7,9      | 0,8  | 17,3  | 19,8          | 9,8  | 37,6  | 25             | 26,6 | 25 | 100,0    | 0 | 0,0  | 23,7                | 0,5 | 31,2 | 38,3     | 28,7 | 53,2 | 0,6188                         | 0,86    | 0,48 | 1,55 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,1103   |  |              |  |  |                  |               |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 15                        | 16,7 | 14 | 93,3                | 1 | 6,7 | 7,5      | 0,8  | 26,9  | 32,7          | 5,2  | 52,0  | 17             | 18,1 | 17 | 100,0    | 0 | 0,0  | 14,1                | 3,5 | 35,1 | 45,6     | 7,2  | 93,0 | 0,5736                         | 0,81    | 0,40 | 1,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3953   |  |              |  |  |                  |               |
|  | Missing                                  | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0               | 0 | 0,0 | 0,7      | 0,7  | 21,2  | 5,1           | 0,7  | 21,2  | 4              | 4,3  | 3  | 75,0     | 1 | 25,0 | 4,1                 | 3,5 | 6,0  | 5,4      | 3,5  | NE   | 0,6729                         | 0,71    | 0,14 | 3,56 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7277   |  |              |  |  |                  |               |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 28                        | 31,1 | 26 | 92,9                | 2 | 7,1 | 5,3      | 0,8  | 7,9   | 13,6          | 6,0  | 46,3  | 25             | 26,6 | 25 | 100,0    | 0 | 0,0  | 8,2                 | 0,3 | 21,2 | 44,3     | 13,0 | 80,5 | 0,8513                         | 0,95    | 0,54 | 1,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6653 | 0,3288   |  |              |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Cough Symptom

|    |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |      |          |     |               |     |      |      | Placebo (N=94) |      |                     |      |          |      |               |     |      |     | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |                  |               |      |      |   |  |        |
|----|--|---------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|-----|------|------|----------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|-----|------|-----|--------------------------------|--------------|------|------|------------------|---------------|------|------|---|--|--------|
|    |  | Patients                  |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |     |      |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |     |      |     | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice |      |      |   |  |        |
| No |  | 44                        | 48,9 | 43                  | 97,7 | 1        | 2,3 | 14,2          | 3,4 | 18,6 | 24,6 | 16,1           | 26,9 | 45                  | 47,9 | 43       | 95,6 | 2             | 4,4 | 16,6 | 4,8 | 23,7                           | 31,2         | 19,8 | 51,4 | 0,2536           | 0,78          | 0,51 | 1,20 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  | 0,1865 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Sore Throat Symptom

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |       |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |    |       |          |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |         |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|--|---------------|---------------------------|------|----|-------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|----|-------|----------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|---------|--|----------|--|--------------|--|--|--|------------------|--|---------------|--|
|  |               | Patients                  |      |    |       | Patients with Event |     |            |                     | Censored            |                |                         |                         | Time to event  |      |    |       | Patients |     |            |                     | Patients with Event |                |                         |                         | Censored                       |              |              |              | Time to event                                 |              |         |  | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |
| Name                                     | Level         | n                         | %    | n  | %     | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n  | %     | n        | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| All                                      | n/a           | 50                        | 55,6 | 50 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 12,8       | 5,2                 | 19,0                | 30,5           | 17,3                    | 43,4                    | 45             | 47,9 | 45 | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,7       | 6,0                 | 18,4                | 27,6           | 18,3                    | 45,2                    | 0,5108                         | 1,15         | 0,76         | 1,72         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,7774  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Sex                                      | Male          | 29                        | 32,2 | 29 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 12,8       | 4,8                 | 17,2                | 28,1           | 14,7                    | 44,3                    | 25             | 26,6 | 25 | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,7       | 1,9                 | 20,2                | 22,2           | 15,2                    | 35,1                    | 0,1360                         | 1,54         | 0,87         | 2,72         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0908       | 0,4714  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | Female        | 21                        | 23,3 | 21 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 17,3       | 1,5                 | 25,8                | 33,5           | 17,3                    | 52,4                    | 20             | 21,3 | 20 | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,4       | 5,1                 | 29,9                | 44,3           | 14,1                    | 68,0                    | 0,3339                         | 0,73         | 0,39         | 1,38         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5676  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 12                        | 13,3 | 12 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 18,1       | 9,9                 | 35,7                | 44,0           | 14,7                    | 90,3                    | 12             | 12,8 | 12 | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,3       | 6,9                 | 30,9                | 37,2           | 13,4                    | 53,5                    | 0,8531                         | 1,08         | 0,47         | 2,48         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8693       | 0,6054  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | >= 12         | 38                        | 42,2 | 38 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 8,3        | 4,2                 | 17,3                | 28,0           | 15,4                    | 43,0                    | 33             | 35,1 | 33 | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,1       | 4,2                 | 18,3                | 21,1           | 14,7                    | 45,4                    | 0,4963                         | 1,18         | 0,73         | 1,91         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8812  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 28                        | 31,1 | 28 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 12,6       | 1,5                 | 19,0                | 26,9           | 15,8                    | 35,7                    | 32             | 34,0 | 32 | 100,0 | 0        | 0,0 | 13,8       | 4,2                 | 16,3                | 26,1           | 14,7                    | 46,1                    | 0,9196                         | 1,03         | 0,61         | 1,72         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,9647  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | A/H3          | 8                         | 8,9  | 8  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 6,1        | 0,7                 | 27,9                | 18,1           | 0,7                     | 37,6                    | 4              | 4,3  | 4  | 100,0 | 0        | 0,0 | 35,1       | 25,0                | 110,6               | 77,9           | 25,0                    | 113,1                   | 0,3552                         | 0,55         | 0,16         | 1,97         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1456  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | B             | 12                        | 13,3 | 12 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 28,9       | 7,6                 | 56,0                | 61,7           | 12,8                    | 90,3                    | 8              | 8,5  | 8  | 100,0 | 0        | 0,0 | 13,1       | 5,6                 | 27,6                | 24,2           | 5,6                     | 53,5                    | 0,0198                         | 3,41         | 1,15         | 10,13        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0514  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | Miscellaneous | 2                         | 2,2  | 2  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 19,3       | 19,3                | 74,4                | 46,8           | 19,3                    | 74,4                    | 1              | 1,1  | 1  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,3       | NE                  | NE                  | 18,3           | NE                      | NE                      | 0,1573                         | >999.99      | 0,00         | NE           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1573  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Sore Throat Symptom

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=94) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |              |       |   |               |        |
|--|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|----------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|-------|--------------------------------|---------|--------------|-------|---|---------------|--------|
|  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients       |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |       | log-rank                       |         | Hazard Ratio |       | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 36                        | 40,0 | 36                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 8,9           | 4,2  | 17,2 | 26,9 | 15,4 | 33,9 | 36             | 38,3 | 36                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,4          | 5,1  | 18,4 | 30,4 | 15,2 | 46,1  | 0,6801                         | 0,91    | 0,57         | 1,45  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -             | 0,4512 |
|  | B  | 12                        | 13,3 | 12                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 28,9          | 7,6  | 56,0 | 61,7 | 12,8 | 90,3 | 8              | 8,5  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 13,1          | 5,6  | 27,6 | 24,2 | 5,6  | 53,5  | 0,0198                         | 3,41    | 1,15         | 10,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0514 |
|  | Miscellaneous                            | 2                         | 2,2  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,3          | 19,3 | 74,4 | 46,8 | 19,3 | 74,4 | 1              | 1,1  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,3          | NE   | NE   | 18,3 | NE   | NE    | 0,1573                         | >999.99 | 0,00         | NE    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1573 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 18                        | 20,0 | 18                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 8,3           | 0,7  | 25,8 | 36,3 | 8,3  | 56,0 | 24             | 25,5 | 24                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,1          | 1,9  | 22,2 | 28,8 | 14,7 | 46,1  | 0,3715                         | 1,33    | 0,71         | 2,50  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4669        | 0,7036 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 32                        | 35,6 | 32                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,1          | 4,8  | 19,3 | 30,4 | 15,8 | 43,0 | 21             | 22,3 | 21                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,2          | 3,9  | 20,2 | 21,1 | 15,2 | 58,1  | 0,8055                         | 1,07    | 0,61         | 1,88  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 1,0000 |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 21                        | 23,3 | 21                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 9,5           | 0,7  | 17,2 | 23,0 | 9,5  | 45,2 | 12             | 12,8 | 12                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,2          | 5,6  | 45,4 | 46,6 | 6,3  | 101,7 | 0,8269                         | 0,92    | 0,44         | 1,92  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6178        | 0,3607 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 15                        | 16,7 | 15                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,4          | 4,2  | 27,9 | 28,1 | 9,9  | 56,0 | 17             | 18,1 | 17                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,7          | 1,9  | 18,3 | 18,4 | 13,4 | 43,5  | 0,2361                         | 1,54    | 0,75         | 3,18  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,3020 |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 12                        | 13,3 | 12                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 25,8          | 1,5  | 33,9 | 38,5 | 5,2  | 90,3 | 14             | 14,9 | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,1          | 3,9  | 32,1 | 33,6 | 6,6  | 64,2  | 0,8911                         | 1,06    | 0,48         | 2,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,7595 |
|  | Missing                                  | 2                         | 2,2  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 5,1           | 5,1  | 37,6 | 21,4 | 5,1  | 37,6 | 2              | 2,1  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 6,0           | 6,0  | 20,9 | 13,5 | 6,0  | 20,9  | 0,6949                         | 1,62    | 0,14         | 18,31 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 1,0000 |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 20                        | 22,2 | 20                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 8,7           | 0,7  | 19,3 | 28,1 | 7,6  | 43,0 | 15             | 16,0 | 15                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 29,9          | 15,2 | 53,5 | 55,8 | 20,2 | 68,3  | 0,0808                         | 0,54    | 0,27         | 1,09  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0055        | 0,0244 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Sore Throat Symptom

|    |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |       |          |     |               |     |      |      | Placebo (N=94) |      |                     |      |          |       |               |     |     |     | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |                  |               |      |      |   |  |        |
|----|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|-----|------|------|----------------|------|---------------------|------|----------|-------|---------------|-----|-----|-----|--------------------------------|--------------|------|------|------------------|---------------|------|------|---|--|--------|
|    |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |     |      |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Censored |       | Time to event |     |     |     | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice |      |      |   |  |        |
| No |  | 30                        | 33,3 | 30                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,7          | 4,2 | 23,0 | 36,6 | 15,8           | 56,0 | 30                  | 31,9 | 30       | 100,0 | 0             | 0,0 | 6,6 | 4,2 | 14,7                           | 19,7         | 13,4 | 30,9 | 0,0212           | 1,86          | 1,09 | 3,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  | 0,0630 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Headache Symptom

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |               |
|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|---------------|
|  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients       |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |               |
| All                                      | n/a           | 51                        | 56,7 | 50                  | 98,0  | 1        | 2,0 | 18,9          | 8,9                 | 31,4                | 38,4           | 28,6                    | 44,5                    | 55             | 58,5 | 54                  | 98,2  | 1        | 1,8 | 22,1          | 14,1                | 29,7                | 43,7           | 29,7                    | 53,6                    | 0,0615                         | 0,69         | 0,46         | 1,02         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1340           |               |
| Sex                                      | Male          | 30                        | 33,3 | 30                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 28,6          | 4,8                 | 41,3                | 44,5           | 33,9                    | 49,8                    | 33             | 35,1 | 33                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 20,2          | 4,9                 | 28,1                | 31,8           | 22,1                    | 52,4                    | 0,8654                         | 0,96         | 0,58         | 1,59         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0075       | 0,7107           |               |
|  | Female        | 21                        | 23,3 | 20                  | 95,2  | 1        | 4,8 | 17,3          | 0,8                 | 19,0                | 31,4           | 17,3                    | 37,9                    | 22             | 23,4 | 21                  | 95,5  | 1        | 4,5 | 29,1          | 5,2                 | 45,0                | 46,6           | 29,1                    | 64,2                    | 0,0004                         | 0,29         | 0,14         | 0,60         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0020           |               |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 8                         | 8,9  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 7,3           | 3,3                 | 35,3                | 27,2           | 3,3                     | 49,8                    | 4              | 4,3  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 10,7          | 8,0                 | 47,9                | 30,7           | 8,0                     | 77,7                    | 0,4675                         | 0,61         | 0,16         | 2,33         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8120       | 0,6219           |               |
|  | >= 12         | 43                        | 47,8 | 42                  | 97,7  | 1        | 2,3 | 19,8          | 8,9                 | 31,7                | 39,0           | 31,4                    | 45,1                    | 51             | 54,3 | 50                  | 98,0  | 1        | 2,0 | 22,9          | 15,2                | 30,0                | 43,7           | 29,7                    | 53,6                    | 0,1244                         | 0,72         | 0,47         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2242           |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn       | 32                        | 35,6 | 31                  | 96,9  | 1        | 3,1 | 17,3          | 3,3                 | 28,1                | 33,9           | 19,0                    | 44,5                    | 35             | 37,2 | 35                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 22,9          | 5,2                 | 30,0                | 38,2           | 29,1                    | 52,4                    | 0,0131                         | 0,52         | 0,30         | 0,88         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,0989           |               |
|  | A/H3          | 8                         | 8,9  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 23,1          | 0,8                 | 42,7                | 40,8           | 0,8                     | 55,5                    | 2              | 2,1  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 16,7          | 16,7                | 97,0                | 56,8           | 16,7                    | 97,0                    | 0,3175                         | 0,35         | 0,04         | 2,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,6143           |               |
|  | B             | 9                         | 10,0 | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 31,9          | 3,0                 | 38,4                | 38,4           | 3,0                     | 82,9                    | 16             | 17,0 | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3 | 20,5          | 4,9                 | 45,0                | 49,3           | 20,2                    | 105,8                   | 0,1681                         | 0,54         | 0,22         | 1,31         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3579           |               |
|  | Miscellaneous | 2                         | 2,2  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 51,8          | 51,8                | 117,3               | 84,5           | 51,8                    | 117,3                   | 2              | 2,1  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 28,1          | 28,1                | 39,9                | 34,0           | 28,1                    | 39,9                    | 0,0896                         | >999.99      | 0,00         | NE           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1025           |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Headache Symptom

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |       |          |     |               |      |       |      |      |       | Placebo (N=94) |      |                     |       |          |      |               |      |       |      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |              |      |   |               |        |
|--|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|-------|------|------|-------|----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|-------|------|------|-------|--------------------------------|---------|--------------|------|---|---------------|--------|
|  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |       |      |      |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |       |      |      |       | log-rank                       |         | Hazard Ratio |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 40                        | 44,4 | 39                  | 97,5  | 1        | 2,5 | 17,3          | 4,8  | 28,1  | 36,1 | 19,8 | 44,5  | 37             | 39,4 | 37                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 22,9          | 5,2  | 30,0  | 38,2 | 29,1 | 58,2  | 0,0117                         | 0,53    | 0,33         | 0,88 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -             | 0,1224 |
|  | B  | 9                         | 10,0 | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 31,9          | 3,0  | 38,4  | 38,4 | 3,0  | 82,9  | 16             | 17,0 | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3  | 20,5          | 4,9  | 45,0  | 49,3 | 20,2 | 105,8 | 0,1681                         | 0,54    | 0,22         | 1,31 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,3579 |
|  | Miscellaneous                            | 2                         | 2,2  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 51,8          | 51,8 | 117,3 | 84,5 | 51,8 | 117,3 | 2              | 2,1  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 28,1          | 28,1 | 39,9  | 34,0 | 28,1 | 39,9  | 0,0896                         | >999,99 | 0,00         | NE   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1025 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 20                        | 22,2 | 19                  | 95,0  | 1        | 5,0 | 19,0          | 1,7  | 41,3  | 44,2 | 19,0 | 45,1  | 27             | 28,7 | 27                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 19,8          | 1,9  | 30,3  | 39,9 | 22,9 | 77,7  | 0,1072                         | 0,59    | 0,31         | 1,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3937        | 0,5155 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 31                        | 34,4 | 31                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,2          | 3,3  | 28,6  | 33,9 | 19,8 | 45,2  | 28             | 29,8 | 27                  | 96,4  | 1        | 3,6  | 23,9          | 4,9  | 31,8  | 45,8 | 27,7 | 55,7  | 0,3171                         | 0,76    | 0,45         | 1,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1949 |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 23                        | 25,6 | 23                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 28,6          | 3,3  | 38,4  | 42,7 | 31,4 | 46,0  | 19             | 20,2 | 19                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 20,2          | 4,9  | 31,8  | 38,2 | 20,2 | 53,6  | 0,8086                         | 0,93    | 0,49         | 1,73 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4314        | 0,9095 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 18                        | 20,0 | 17                  | 94,4  | 1        | 5,6 | 17,3          | 1,7  | 31,9  | 35,3 | 17,3 | 45,7  | 18             | 19,1 | 18                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 8,0           | 0,6  | 22,1  | 26,9 | 8,0  | 46,1  | 0,7001                         | 0,87    | 0,44         | 1,74 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8247 |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 8                         | 8,9  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 11,9          | 0,8  | 31,7  | 25,4 | 0,8  | 54,5  | 14             | 14,9 | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 45,0          | 22,9 | 52,4  | 55,3 | 31,3 | 69,1  | 0,0373                         | 0,39    | 0,15         | 0,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0165 |
|  | Missing                                  | 2                         | 2,2  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,8          | 14,8 | 45,0  | 29,9 | 14,8 | 45,0  | 4              | 4,3  | 3                   | 75,0  | 1        | 25,0 | 38,3          | 20,9 | 115,8 | 55,7 | 20,9 | 115,8 | 0,1070                         | 0,17    | 0,02         | 1,93 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1213 |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 18                        | 20,0 | 18                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 13,5          | 0,8  | 19,0  | 30,0 | 13,5 | 39,0  | 14             | 14,9 | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 15,2          | 4,9  | 31,8  | 35,0 | 8,0  | 77,7  | 0,4168                         | 0,74    | 0,36         | 1,53 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8782        | 0,4072 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Headache Symptom

|    |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |                     |   |     |          |     |      |               |      |      | Placebo (N=94) |      |    |                     |   |     |          |      |      |               |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |
|----|--|---------------------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|-----|------|---------------|------|------|----------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|------|------|---------------|------|------|--------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|
|    |  | Patients                  |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |     |      | Time to event |      |      | Patients       |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |      |      | Time to event |      |      | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |
| No |  | 33                        | 36,7 | 32 | 97,0                | 1 | 3,0 | 28,1     | 3,3 | 37,9 | 44,5          | 35,3 | 45,7 | 41             | 43,6 | 40 | 97,6                | 1 | 2,4 | 25,6     | 14,1 | 30,3 | 45,0          | 29,7 | 55,7 | 0,0578                         | 0,62         | 0,38 | 1,02 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3126        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Nasal Congestion Symptom

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |               |
|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|---------------|
|  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients       |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |               |
| All                                      | n/a           | 43                        | 47,8 | 42                  | 97,7  | 1        | 2,3  | 7,8           | 2,9                 | 19,1                | 21,9           | 14,8                    | 28,7                    | 46             | 48,9 | 45                  | 97,8  | 1        | 2,2 | 18,3          | 6,6                 | 27,8                | 43,9           | 22,1                    | 69,0                    | 0,0077                         | 0,56         | 0,36         | 0,86         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0058           |               |
| Sex                                      | Male          | 31                        | 34,4 | 30                  | 96,8  | 1        | 3,2  | 8,3           | 1,7                 | 21,5                | 27,9           | 18,6                    | 38,4                    | 30             | 31,9 | 30                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 13,0          | 4,1                 | 20,2                | 25,3           | 16,8                    | 67,9                    | 0,4821                         | 0,83         | 0,50         | 1,39         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0048       | 0,5491           |               |
|  | Female        | 12                        | 13,3 | 12                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 4,7           | 0,8                 | 14,7                | 17,1           | 2,9                     | 25,8                    | 16             | 17,0 | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3 | 37,1          | 8,2                 | 68,3                | 68,3           | 31,3                    | 93,0                    | <.0001                         | 0,15         | 0,06         | 0,41         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | <.0001           |               |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 6                         | 6,7  | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 18,6          | 7,9                 | 37,6                | 29,5           | 7,9                     | 104,7                   | 10             | 10,6 | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 5,4           | 2,3                 | 19,5                | 16,2           | 2,3                     | 69,0                    | 0,4630                         | 1,50         | 0,51         | 4,41         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0756       | 0,4010           |               |
|  | >= 12         | 37                        | 41,1 | 36                  | 97,3  | 1        | 2,7  | 7,4           | 1,7                 | 19,1                | 21,9           | 14,7                    | 28,7                    | 36             | 38,3 | 35                  | 97,2  | 1        | 2,8 | 21,5          | 7,0                 | 37,4                | 46,2           | 29,8                    | 69,9                    | 0,0012                         | 0,45         | 0,28         | 0,74         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0005           |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 23                        | 25,6 | 23                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 18,6          | 1,7                 | 21,5                | 22,3           | 19,5                    | 28,7                    | 29             | 30,9 | 29                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,5          | 5,4                 | 29,8                | 46,2           | 21,0                    | 69,1                    | 0,0047                         | 0,42         | 0,23         | 0,78         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,0361           |               |
|  | A/H3          | 7                         | 7,8  | 6                   | 85,7  | 1        | 14,3 | 0,8           | 0,7                 | 8,3                 | 8,3            | 0,7                     | 27,9                    | 2              | 2,1  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 37,4          | 37,4                | 81,2                | 59,3           | 37,4                    | 81,2                    | 0,3812                         | 0,48         | 0,09         | 2,54         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1853           |               |
|  | B             | 11                        | 12,2 | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 5,9           | 3,0                 | 37,6                | 37,6           | 3,4                     | 65,5                    | 13             | 13,8 | 12                  | 92,3  | 1        | 7,7 | 20,2          | 2,3                 | 45,0                | 45,0           | 14,1                    | 79,0                    | 0,0676                         | 0,43         | 0,17         | 1,09         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1659           |               |
|  | Miscellaneous | 2                         | 2,2  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 0,4           | 0,4                 | 55,0                | 27,7           | 0,4                     | 55,0                    | 2              | 2,1  | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 16,8          | 16,8                | 18,3                | 17,5           | 16,8                    | 18,3                    | 0,6949                         | 1,62         | 0,14         | 18,31        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 1,0000           |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Nasal Congestion Symptom

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |       |                     |     |      |          |     |      |               |      |      | Placebo (N=94) |      |      |          |      |      |                     |       |       |          |       |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |      |   |   |        |          |  |              |  |  |                  |               |
|--|--|---------------------------|------|-------|---------------------|-----|------|----------|-----|------|---------------|------|------|----------------|------|------|----------|------|------|---------------------|-------|-------|----------|-------|--------|--------------------------------|------|------|---|---|--------|----------|--|--------------|--|--|------------------|---------------|
|  |  | Patients                  |      |       | Patients with Event |     |      | Censored |     |      | Time to event |      |      |                |      |      | Patients |      |      | Patients with Event |       |       | Censored |       |        | Time to event                  |      |      |   |   |        | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 30                        | 33,3 | 29    | 96,7                | 1   | 3,3  | 8,3      | 1,7 | 19,5 | 21,7          | 14,8 | 28,1 | 31             | 33,0 | 31   | 100,0    | 0    | 0,0  | 19,5                | 5,4   | 31,3  | 46,2     | 22,1  | 69,1   | 0,0179                         | 0,53 | 0,31 | 0,90  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -      | 0,0103   |  |              |  |  |                  |               |
|  | B  | 11                        | 12,2 | 11    | 100,0               | 0   | 0,0  | 5,9      | 3,0 | 37,6 | 37,6          | 3,4  | 65,5 | 13             | 13,8 | 12   | 92,3     | 1    | 7,7  | 20,2                | 2,3   | 45,0  | 45,0     | 14,1  | 79,0   | 0,0676                         | 0,43 | 0,17 | 1,09  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,1659   |  |              |  |  |                  |               |
|  | Miscellaneous                            | 2                         | 2,2  | 2     | 100,0               | 0   | 0,0  | 0,4      | 0,4 | 55,0 | 27,7          | 0,4  | 55,0 | 2              | 2,1  | 2    | 100,0    | 0    | 0,0  | 16,8                | 16,8  | 18,3  | 17,5     | 16,8  | 18,3   | 0,6949                         | 1,62 | 0,14 | 18,31   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 1,0000   |  |              |  |  |                  |               |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 18                        | 20,0 | 18    | 100,0               | 0   | 0,0  | 7,8      | 0,4 | 22,3 | 24,0          | 7,8  | 40,0 | 23             | 24,5 | 23   | 100,0    | 0    | 0,0  | 21,0                | 6,6   | 31,3  | 42,8     | 22,9  | 69,0   | 0,0346                         | 0,50 | 0,26 | 0,96  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9497 | 0,0294   |  |              |  |  |                  |               |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 25                        | 27,8 | 24    | 96,0                | 1   | 4,0  | 7,9      | 0,8 | 19,5 | 20,0          | 14,7 | 28,7 | 23             | 24,5 | 22   | 95,7     | 1    | 4,3  | 7,0                 | 0,4   | 22,1  | 45,0     | 8,2   | 78,0   | 0,0912                         | 0,60 | 0,33 | 1,09  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,1530   |  |              |  |  |                  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 20                        | 22,2 | 19    | 95,0                | 1   | 5,0  | 11,5     | 0,7 | 21,9 | 22,3          | 8,3  | 41,3 | 19             | 20,2 | 19   | 100,0    | 0    | 0,0  | 8,2                 | 2,3   | 20,2  | 21,0     | 8,2   | 67,9   | 0,9844                         | 1,01 | 0,53 | 1,92  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0708 | 0,8570   |  |              |  |  |                  |               |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 15                        | 16,7 | 15    | 100,0               | 0   | 0,0  | 3,0      | 0,4 | 19,8 | 27,9          | 2,9  | 37,6 | 15             | 16,0 | 15   | 100,0    | 0    | 0,0  | 19,5                | 0,4   | 41,8  | 46,2     | 18,3  | 69,0   | 0,0131                         | 0,37 | 0,16 | 0,83  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0372   |  |              |  |  |                  |               |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 7                         | 7,8  | 7     | 100,0               | 0   | 0,0  | 3,4      | 0,8 | 19,1 | 19,1          | 0,8  | 31,7 | 9              | 9,6  | 9    | 100,0    | 0    | 0,0  | 31,3                | 6,6   | 68,3  | 68,3     | 6,6   | 93,0   | 0,0048                         | 0,17 | 0,04 | 0,67  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0101   |  |              |  |  |                  |               |
| Missing                                  | 1  | 1,1                       | 1    | 100,0 | 0                   | 0,0 | 14,8 | NE       | NE  | 14,8 | NE            | NE   | 3    | 3,2            | 2    | 66,7 | 1        | 33,3 | 92,8 | 92,8                | 225,9 | 159,3 | 92,8     | 225,9 | 0,0833 | 0,00                           | 0,00 | NE   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0833 |          |  |              |  |  |                  |               |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 16                        | 17,8 | 15    | 93,8                | 1   | 6,3  | 6,7      | 0,7 | 19,5 | 19,7          | 6,0  | 28,7 | 12             | 12,8 | 12   | 100,0    | 0    | 0,0  | 10,6                | 0,4   | 22,1  | 24,9     | 7,0   | 69,9   | 0,3514                         | 0,69 | 0,32 | 1,51  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5275 | 0,2908   |  |              |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Nasal Congestion Symptom

|    |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |                     |   |     |          |     |      |               |      |      | Placebo (N=94) |      |    |                     |   |     |          |     |      |               |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |        |
|----|--|---------------------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|-----|------|---------------|------|------|----------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|-----|------|---------------|------|------|--------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|--------|
|    |  | Patients                  |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |     |      | Time to event |      |      | Patients       |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |     |      | Time to event |      |      | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| No |  | 27                        | 30,0 | 27 | 100,0               | 0 | 0,0 | 8,3      | 2,9 | 19,8 | 22,3          | 14,7 | 38,4 | 34             | 36,2 | 33 | 97,1                | 1 | 2,9 | 19,5     | 5,4 | 37,4 | 45,6          | 22,9 | 78,0 | 0,0045                         | 0,46         | 0,27 | 0,80 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0132 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Feeling Feverishness or Having Chills Symptom

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |       |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |    |       |          |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |         |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|--|---------------|---------------------------|------|----|-------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|----|-------|----------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|---------|--|----------|--|--------------|--|--|--|------------------|--|---------------|--|
|  |               | Patients                  |      |    |       | Patients with Event |     |            |                     | Censored            |                |                         |                         | Time to event  |      |    |       | Patients |     |            |                     | Patients with Event |                |                         |                         | Censored                       |              |              |              | Time to event                                 |              |         |  | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |
| Name                                     | Level         | n                         | %    | n  | %     | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n  | %     | n        | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| All                                      | n/a           | 86                        | 95,6 | 85 | 98,8  | 1                   | 1,2 | 15,5       | 12,3                | 17,9                | 22,9           | 19,6                    | 28,1                    | 89             | 94,7 | 88 | 98,9  | 1        | 1,1 | 16,3       | 8,8                 | 20,7                | 28,8           | 21,1                    | 33,4                    | 0,0781                         | 0,76         | 0,56         | 1,03         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1520  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Sex                                      | Male          | 51                        | 56,7 | 51 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 19,0       | 15,4                | 22,3                | 27,9           | 21,5                    | 33,0                    | 52             | 55,3 | 52 | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,6       | 7,0                 | 21,1                | 28,8           | 21,1                    | 33,4                    | 0,5530                         | 0,89         | 0,60         | 1,32         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1289       | 0,7692  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | Female        | 35                        | 38,9 | 34 | 97,1  | 1                   | 2,9 | 9,9        | 5,9                 | 14,7                | 18,6           | 12,9                    | 24,8                    | 37             | 39,4 | 36 | 97,3  | 1        | 2,7 | 14,3       | 5,1                 | 20,0                | 29,8           | 18,9                    | 44,3                    | 0,0175                         | 0,56         | 0,34         | 0,91         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0635  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 27                        | 30,0 | 27 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 14,7       | 4,0                 | 16,6                | 19,6           | 15,4                    | 27,2                    | 29             | 30,9 | 29 | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,9       | 4,1                 | 18,9                | 22,2           | 16,3                    | 30,9                    | 0,3536                         | 0,78         | 0,45         | 1,33         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9469       | 0,4968  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | >= 12         | 59                        | 65,6 | 58 | 98,3  | 1                   | 1,7 | 17,3       | 12,3                | 19,8                | 26,7           | 20,0                    | 31,7                    | 60             | 63,8 | 59 | 98,3  | 1        | 1,7 | 19,1       | 7,0                 | 21,1                | 31,6           | 21,1                    | 44,2                    | 0,0829                         | 0,72         | 0,49         | 1,05         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1334  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 52                        | 57,8 | 51 | 98,1  | 1                   | 1,9 | 15,4       | 7,9                 | 17,8                | 22,3           | 17,8                    | 27,2                    | 63             | 67,0 | 63 | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,2       | 6,9                 | 20,8                | 28,8           | 21,0                    | 35,3                    | 0,0704                         | 0,71         | 0,48         | 1,03         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,1597  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | A/H3          | 11                        | 12,2 | 11 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 7,8        | 5,9                 | 17,4                | 17,4           | 7,4                     | 46,9                    | 5              | 5,3  | 5  | 100,0 | 0        | 0,0 | 25,7       | 18,9                | 51,5                | 48,6           | 18,9                    | 75,2                    | 0,1071                         | 0,39         | 0,12         | 1,27         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0966  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | B             | 20                        | 22,2 | 20 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 19,0       | 7,6                 | 21,5                | 26,0           | 18,9                    | 38,4                    | 19             | 20,2 | 18 | 94,7  | 1        | 5,3 | 16,3       | 2,6                 | 27,8                | 31,0           | 16,3                    | 44,2                    | 0,1960                         | 0,64         | 0,32         | 1,27         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,6652  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | Miscellaneous | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 36,9       | 36,9                | 117,3               | 39,4           | 36,9                    | 117,3                   | 2              | 2,1  | 2  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,3       | 18,3                | 27,5                | 22,9           | 18,3                    | 27,5                    | 0,0389                         | >999.99      | 0,00         | NE           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0455  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Feeling Feverishness or Having Chills Symptom

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |                     |   |     |          |      |       |               |      |       | Placebo (N=94) |      |    |          |   |      |                     |      |      |          |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |      |      |   |        |          |  |              |  |  |  |                  |               |
|--|--|---------------------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|------|-------|---------------|------|-------|----------------|------|----|----------|---|------|---------------------|------|------|----------|------|------|--------------------------------|---------|------|------|---|--------|----------|--|--------------|--|--|--|------------------|---------------|
|  |  | Patients                  |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |      |       | Time to event |      |       |                |      |    | Patients |   |      | Patients with Event |      |      | Censored |      |      | Time to event                  |         |      |      |   |        | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 63                        | 70,0 | 62 | 98,4                | 1 | 1,6 | 14,7     | 7,8  | 17,3  | 22,3          | 17,3 | 27,2  | 68             | 72,3 | 68 | 100,0    | 0 | 0,0  | 15,8                | 7,0  | 20,8 | 29,3     | 21,1 | 37,2 | 0,0360                         | 0,69    | 0,48 | 0,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -      | 0,0784   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | B  | 20                        | 22,2 | 20 | 100,0               | 0 | 0,0 | 19,0     | 7,6  | 21,5  | 26,0          | 18,9 | 38,4  | 19             | 20,2 | 18 | 94,7     | 1 | 5,3  | 16,3                | 2,6  | 27,8 | 31,0     | 16,3 | 44,2 | 0,1960                         | 0,64    | 0,32 | 1,27 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6652   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0               | 0 | 0,0 | 36,9     | 36,9 | 117,3 | 39,4          | 36,9 | 117,3 | 2              | 2,1  | 2  | 100,0    | 0 | 0,0  | 18,3                | 18,3 | 27,5 | 22,9     | 18,3 | 27,5 | 0,0389                         | >999.99 | 0,00 | NE   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0455   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 34                        | 37,8 | 33 | 97,1                | 1 | 2,9 | 18,6     | 15,4 | 25,8  | 28,9          | 20,9 | 41,3  | 47             | 50,0 | 47 | 100,0    | 0 | 0,0  | 20,0                | 13,4 | 22,1 | 28,8     | 21,1 | 40,7 | 0,6216                         | 0,89    | 0,57 | 1,41 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3180 | 0,8077   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 52                        | 57,8 | 52 | 100,0               | 0 | 0,0 | 13,8     | 7,6  | 16,1  | 20,7          | 16,1 | 24,8  | 42             | 44,7 | 41 | 97,6     | 1 | 2,4  | 14,3                | 4,9  | 18,3 | 29,5     | 16,3 | 37,2 | 0,0889                         | 0,70    | 0,46 | 1,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2356   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 37                        | 41,1 | 37 | 100,0               | 0 | 0,0 | 16,1     | 7,4  | 21,5  | 25,8          | 20,0 | 38,4  | 32             | 34,0 | 32 | 100,0    | 0 | 0,0  | 15,2                | 5,7  | 20,7 | 26,1     | 18,9 | 43,7 | 0,8467                         | 0,95    | 0,59 | 1,55 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5191 | 0,9562   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 26                        | 28,9 | 25 | 96,2                | 1 | 3,8 | 17,3     | 7,6  | 19,6  | 20,9          | 17,9 | 27,9  | 31             | 33,0 | 31 | 100,0    | 0 | 0,0  | 13,4                | 2,6  | 15,9 | 22,1     | 14,3 | 30,9 | 0,3019                         | 0,74    | 0,42 | 1,31 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9362   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2 | 20 | 100,0               | 0 | 0,0 | 13,8     | 4,0  | 18,6  | 21,0          | 12,3 | 31,6  | 22             | 23,4 | 22 | 100,0    | 0 | 0,0  | 28,8                | 5,1  | 31,1 | 34,6     | 28,8 | 50,6 | 0,0961                         | 0,59    | 0,32 | 1,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0099   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Missing                                  | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0               | 0 | 0,0 | 14,8     | 14,8 | 45,0  | 27,9          | 14,8 | 45,0  | 4              | 4,3  | 3  | 75,0     | 1 | 25,0 | 32,5                | 20,9 | 92,3 | 68,2     | 20,9 | 92,3 | 0,2351                         | 0,35    | 0,06 | 2,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2812   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 32                        | 35,6 | 32 | 100,0               | 0 | 0,0 | 7,9      | 5,9  | 17,4  | 19,3          | 9,9  | 28,6  | 27             | 28,7 | 27 | 100,0    | 0 | 0,0  | 15,2                | 5,2  | 18,9 | 21,1     | 15,6 | 33,4 | 0,8130                         | 1,07    | 0,63 | 1,81 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1947 | 0,6937   |  |              |  |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Feeling Feverishness or Having Chills Symptom

|    |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      | Placebo (N=94) |      |                     |      |          |      |               |     |      |     | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |                  |               |      |      |   |        |
|----|--|---------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|-----|------|-----|--------------------------------|--------------|------|------|------------------|---------------|------|------|---|--------|
|    |  | Patients                  |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |     |      |     | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice |      |      |   |        |
| No |  | 54                        | 60,0 | 53                  | 98,1 | 1        | 1,9 | 16,6          | 14,7 | 21,5 | 25,8 | 20,9           | 32,7 | 62                  | 66,0 | 61       | 98,4 | 1             | 1,6 | 18,9 | 8,8 | 22,2                           | 30,9         | 22,2 | 42,6 | 0,0371           | 0,67          | 0,45 | 0,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1784 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Aches or Pains of the Muscle or Joints Symptom

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |       |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |    |       |          |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |         |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|--|---------------|---------------------------|------|----|-------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|----|-------|----------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|---------|--|----------|--|--------------|--|--|--|------------------|--|---------------|--|
|  |               | Patients                  |      |    |       | Patients with Event |     |            |                     | Censored            |                |                         |                         | Time to event  |      |    |       | Patients |     |            |                     | Patients with Event |                |                         |                         | Censored                       |              |              |              | Time to event                                 |              |         |  | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |
| Name                                     | Level         | n                         | %    | n  | %     | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n  | %     | n        | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| All                                      | n/a           | 67                        | 74,4 | 66 | 98,5  | 1                   | 1,5 | 17,3       | 8,9                 | 19,6                | 25,4           | 19,8                    | 28,9                    | 65             | 69,1 | 64 | 98,5  | 1        | 1,5 | 24,5       | 14,1                | 27,7                | 39,5           | 28,7                    | 47,1                    | 0,0091                         | 0,63         | 0,44         | 0,89         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0075  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Sex                                      | Male          | 38                        | 42,2 | 38 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 19,6       | 7,6                 | 23,0                | 28,1           | 21,4                    | 33,0                    | 37             | 39,4 | 37 | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,3       | 7,0                 | 28,7                | 31,1           | 24,5                    | 63,8                    | 0,0706                         | 0,65         | 0,40         | 1,04         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8649       | 0,1807  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | Female        | 29                        | 32,2 | 28 | 96,6  | 1                   | 3,4 | 16,1       | 5,9                 | 18,6                | 20,7           | 16,6                    | 28,9                    | 28             | 29,8 | 27 | 96,4  | 1        | 3,6 | 26,0       | 7,7                 | 37,2                | 41,9           | 27,7                    | 50,6                    | 0,1396                         | 0,66         | 0,38         | 1,15         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0079  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 13                        | 14,4 | 13 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 18,7       | 0,9                 | 25,4                | 25,4           | 18,6                    | 48,0                    | 11             | 11,7 | 11 | 100,0 | 0        | 0,0 | 22,9       | 13,8                | 25,8                | 25,8           | 18,9                    | 31,1                    | 0,5776                         | 0,78         | 0,33         | 1,85         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5799       | 0,7091  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | >= 12         | 54                        | 60,0 | 53 | 98,1  | 1                   | 1,9 | 16,1       | 7,4                 | 19,8                | 24,8           | 19,6                    | 31,7                    | 54             | 57,4 | 53 | 98,1  | 1        | 1,9 | 25,6       | 13,2                | 30,2                | 43,1           | 30,2                    | 51,5                    | 0,0051                         | 0,57         | 0,39         | 0,85         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0036  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 40                        | 44,4 | 39 | 97,5  | 1                   | 2,5 | 16,6       | 6,0                 | 19,0                | 24,8           | 18,2                    | 28,9                    | 44             | 46,8 | 44 | 100,0 | 0        | 0,0 | 25,0       | 13,6                | 28,7                | 36,3           | 26,3                    | 50,6                    | 0,0866                         | 0,68         | 0,44         | 1,06         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,0296  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | A/H3          | 10                        | 11,1 | 10 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 14,8       | 7,4                 | 22,2                | 20,9           | 7,4                     | 42,7                    | 4              | 4,3  | 4  | 100,0 | 0        | 0,0 | 30,9       | 13,2                | 51,5                | 50,1           | 13,2                    | 113,1                   | 0,0278                         | 0,13         | 0,02         | 1,05         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1299  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | B             | 14                        | 15,6 | 14 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 21,4       | 3,4                 | 31,7                | 31,7           | 7,6                     | 48,0                    | 15             | 16,0 | 14 | 93,3  | 1        | 6,7 | 22,9       | 4,8                 | 39,5                | 43,7           | 14,1                    | 66,7                    | 0,1526                         | 0,56         | 0,25         | 1,25         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2841  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|  | Miscellaneous | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 19,3       | 19,3                | 36,9                | 28,8           | 19,3                    | 36,9                    | 2              | 2,1  | 2  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,3       | 18,3                | 27,5                | 22,9           | 18,3                    | 27,5                    | 0,2072                         | 4,22         | 0,37         | 47,51        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2278  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Aches or Pains of the Muscle or Joints Symptom

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |                     |   |     |          |      |      |               |      |      | Placebo (N=94) |      |    |          |   |      |                     |      |      |          |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |      |       |   |        |          |  |              |  |  |  |                  |               |
|--|--|---------------------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|------|------|---------------|------|------|----------------|------|----|----------|---|------|---------------------|------|------|----------|------|------|--------------------------------|------|------|-------|---|--------|----------|--|--------------|--|--|--|------------------|---------------|
|  |  | Patients                  |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |      |      | Time to event |      |      |                |      |    | Patients |   |      | Patients with Event |      |      | Censored |      |      | Time to event                  |      |      |       |   |        | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 50                        | 55,6 | 49 | 98,0                | 1 | 2,0 | 16,6     | 8,9  | 19,0 | 23,0          | 18,7 | 28,9 | 48             | 51,1 | 48 | 100,0    | 0 | 0,0  | 25,0                | 13,6 | 28,7 | 39,5     | 27,7 | 50,6 | 0,0197                         | 0,62 | 0,41 | 0,93  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -      | 0,0087   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | B  | 14                        | 15,6 | 14 | 100,0               | 0 | 0,0 | 21,4     | 3,4  | 31,7 | 31,7          | 7,6  | 48,0 | 15             | 16,0 | 14 | 93,3     | 1 | 6,7  | 22,9                | 4,8  | 39,5 | 43,7     | 14,1 | 66,7 | 0,1526                         | 0,56 | 0,25 | 1,25  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2841   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0               | 0 | 0,0 | 19,3     | 19,3 | 36,9 | 28,8          | 19,3 | 36,9 | 2              | 2,1  | 2  | 100,0    | 0 | 0,0  | 18,3                | 18,3 | 27,5 | 22,9     | 18,3 | 27,5 | 0,2072                         | 4,22 | 0,37 | 47,51 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2278   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 28                        | 31,1 | 27 | 96,4                | 1 | 3,6 | 19,0     | 13,5 | 28,1 | 28,9          | 20,5 | 44,3 | 32             | 34,0 | 32 | 100,0    | 0 | 0,0  | 25,9                | 13,2 | 28,9 | 42,8     | 27,5 | 63,8 | 0,2433                         | 0,73 | 0,43 | 1,24  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3999 | 0,1920   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 39                        | 43,3 | 39 | 100,0               | 0 | 0,0 | 13,9     | 3,9  | 18,2 | 21,4          | 16,1 | 28,6 | 33             | 35,1 | 32 | 97,0     | 1 | 3,0  | 18,4                | 4,9  | 27,7 | 35,3     | 25,6 | 50,6 | 0,0147                         | 0,55 | 0,34 | 0,89  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0280   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 30                        | 33,3 | 30 | 100,0               | 0 | 0,0 | 19,3     | 8,9  | 24,8 | 32,5          | 21,4 | 44,3 | 21             | 22,3 | 21 | 100,0    | 0 | 0,0  | 22,9                | 4,8  | 28,2 | 41,9     | 22,9 | 66,7 | 0,2738                         | 0,73 | 0,41 | 1,29  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6616 | 0,3713   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 19                        | 21,1 | 18 | 94,7                | 1 | 5,3 | 13,9     | 0,9  | 20,5 | 25,4          | 13,9 | 28,8 | 21             | 22,3 | 21 | 100,0    | 0 | 0,0  | 18,4                | 4,9  | 25,6 | 28,7     | 18,4 | 39,5 | 0,1180                         | 0,59 | 0,31 | 1,15  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,1679   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 15                        | 16,7 | 15 | 100,0               | 0 | 0,0 | 16,1     | 3,4  | 19,0 | 20,7          | 5,9  | 28,9 | 19             | 20,2 | 19 | 100,0    | 0 | 0,0  | 28,8                | 5,1  | 45,0 | 46,7     | 28,8 | 67,9 | 0,0354                         | 0,48 | 0,24 | 0,96  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0072   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Missing                                  | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0               | 0 | 0,0 | 14,8     | 14,8 | 53,7 | 27,9          | 14,8 | 53,7 | 4              | 4,3  | 3  | 75,0     | 1 | 25,0 | 30,3                | 4,8  | 77,1 | 55,7     | 4,8  | 77,1 | 0,1714                         | 0,23 | 0,02 | 2,26  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3163   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 26                        | 28,9 | 26 | 100,0               | 0 | 0,0 | 8,9      | 3,9  | 17,8 | 18,9          | 13,5 | 23,0 | 17             | 18,1 | 17 | 100,0    | 0 | 0,0  | 18,9                | 7,0  | 28,9 | 41,9     | 15,2 | 68,3 | 0,0205                         | 0,47 | 0,25 | 0,90  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1152 | 0,0201   |  |              |  |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Aches or Pains of the Muscle or Joints Symptom

|    |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      | Placebo (N=94) |      |                     |      |          |      |               |     |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |                  |               |      |      |   |        |
|----|--|---------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|-----|------|------|--------------------------------|--------------|------|------|------------------|---------------|------|------|---|--------|
|    |  | Patients                  |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |     |      |      | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice |      |      |   |        |
| No |  | 41                        | 45,6 | 40                  | 97,6 | 1        | 2,4 | 21,4          | 14,8 | 27,9 | 31,7 | 25,2           | 37,9 | 48                  | 51,1 | 47       | 97,9 | 1             | 2,1 | 25,0 | 13,8 | 28,7                           | 38,3         | 28,2 | 51,5 | 0,1728           | 0,74          | 0,48 | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2203 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Fatigue Symptom

|  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |       |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |    |       |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |  |               |
|--|---------------|---------------------------|------|----|-------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|----|-------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|--|---------------|
|  |               | Patients                  |      |    |       | Patients with Event |     | Censored   |                     | Time to event       |                |                         |                         | Patients       |      |    |       | Patients with Event |     | Censored   |                     | Time to event       |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test |  | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level         | n                         | %    | n  | %     | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n  | %     | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |  |               |
| All                                      | n/a           | 70                        | 77,8 | 69 | 98,6  | 1                   | 1,4 | 17,9       | 12,3                | 22,9                | 31,1           | 23,0                    | 42,7                    | 74             | 78,7 | 74 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 20,8       | 14,3                | 29,1                | 42,6           | 30,3                    | 53,2                    | 0,0383                         | 0,70         | 0,50         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0797           |  |               |
| Sex                                      | Male          | 38                        | 42,2 | 38 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 22,9       | 15,4                | 28,1                | 31,4           | 27,2                    | 43,0                    | 42             | 44,7 | 42 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 20,9       | 13,0                | 31,3                | 45,1           | 30,3                    | 56,2                    | 0,1513                         | 0,72         | 0,45         | 1,13         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9283       | 0,1512           |  |               |
|  | Female        | 32                        | 35,6 | 31 | 96,9  | 1                   | 3,1 | 9,9        | 5,2                 | 19,0                | 28,9           | 16,1                    | 45,1                    | 32             | 34,0 | 32 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 18,8       | 8,1                 | 29,1                | 36,0           | 21,6                    | 50,6                    | 0,2370                         | 0,73         | 0,44         | 1,23         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2845           |  |               |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 18                        | 20,0 | 18 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 14,7       | 2,0                 | 22,1                | 25,9           | 14,7                    | 38,6                    | 18             | 19,1 | 18 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 13,0       | 3,4                 | 20,8                | 23,6           | 13,0                    | 31,3                    | 0,5287                         | 0,80         | 0,40         | 1,60         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8798       | 0,9749           |  |               |
|  | >= 12         | 52                        | 57,8 | 51 | 98,1  | 1                   | 1,9 | 18,9       | 14,8                | 27,9                | 33,0           | 27,9                    | 45,7                    | 56             | 59,6 | 56 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 29,0       | 15,6                | 40,7                | 46,0           | 40,7                    | 56,2                    | 0,0477                         | 0,68         | 0,46         | 1,00         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0461           |  |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 42                        | 46,7 | 41 | 97,6  | 1                   | 2,4 | 17,8       | 8,9                 | 22,3                | 28,9           | 19,5                    | 39,6                    | 50             | 53,2 | 50 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 20,8       | 13,4                | 29,1                | 38,0           | 28,9                    | 50,6                    | 0,0943                         | 0,70         | 0,46         | 1,07         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | 0,1583           |  |               |
|  | A/H3          | 10                        | 11,1 | 10 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 12,3       | 5,9                 | 27,9                | 25,0           | 5,9                     | 48,2                    | 5              | 5,3  | 5  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 48,6       | 8,1                 | 103,0               | 97,0           | 8,1                     | 113,1                   | 0,2990                         | 0,55         | 0,18         | 1,72         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1566           |  |               |
|  | B             | 15                        | 16,7 | 15 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 22,9       | 7,6                 | 33,0                | 38,6           | 18,9                    | 52,3                    | 17             | 18,1 | 17 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 31,3       | 3,4                 | 44,3                | 45,0           | 20,2                    | 67,9                    | 0,1945                         | 0,62         | 0,30         | 1,28         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3344           |  |               |
|  | Miscellaneous | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 42,7       | 42,7                | 63,9                | 61,9           | 42,7                    | 63,9                    | 2              | 2,1  | 2  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 18,3       | 18,3                | 27,5                | 22,9           | 18,3                    | 27,5                    | 0,0389                         | >999.99      | 0,00         | NE           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0455           |  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Fatigue Symptom

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |                     |   |     |          |      |      |               |      |      | Placebo (N=94) |      |    |          |   |     |                     |      |      |          |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |      |      |   |        |          |  |              |  |  |  |                  |               |
|--|--|---------------------------|------|----|---------------------|---|-----|----------|------|------|---------------|------|------|----------------|------|----|----------|---|-----|---------------------|------|------|----------|------|------|--------------------------------|---------|------|------|---|--------|----------|--|--------------|--|--|--|------------------|---------------|
|  |  | Patients                  |      |    | Patients with Event |   |     | Censored |      |      | Time to event |      |      |                |      |    | Patients |   |     | Patients with Event |      |      | Censored |      |      | Time to event                  |         |      |      |   |        | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 52                        | 57,8 | 51 | 98,1                | 1 | 1,9 | 17,2     | 8,9  | 20,7 | 28,1          | 20,7 | 37,9 | 55             | 58,5 | 55 | 100,0    | 0 | 0,0 | 20,8                | 13,4 | 29,1 | 41,9     | 29,1 | 53,2 | 0,0481                         | 0,68    | 0,46 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -      | 0,0532   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | B  | 15                        | 16,7 | 15 | 100,0               | 0 | 0,0 | 22,9     | 7,6  | 33,0 | 38,6          | 18,9 | 52,3 | 17             | 18,1 | 17 | 100,0    | 0 | 0,0 | 31,3                | 3,4  | 44,3 | 45,0     | 20,2 | 67,9 | 0,1945                         | 0,62    | 0,30 | 1,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3344   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0               | 0 | 0,0 | 42,7     | 42,7 | 63,9 | 61,9          | 42,7 | 63,9 | 2              | 2,1  | 2  | 100,0    | 0 | 0,0 | 18,3                | 18,3 | 27,5 | 22,9     | 18,3 | 27,5 | 0,0389                         | >999.99 | 0,00 | NE   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0455   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 29                        | 32,2 | 28 | 96,6                | 1 | 3,4 | 28,9     | 17,8 | 32,7 | 39,6          | 29,8 | 45,7 | 39             | 41,5 | 39 | 100,0    | 0 | 0,0 | 20,9                | 8,1  | 29,1 | 40,7     | 28,8 | 67,9 | 0,3167                         | 0,78    | 0,47 | 1,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7273 | 0,7556   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 41                        | 45,6 | 41 | 100,0               | 0 | 0,0 | 15,4     | 7,6  | 19,5 | 24,6          | 17,3 | 38,6 | 35             | 37,2 | 35 | 100,0    | 0 | 0,0 | 19,8                | 8,2  | 35,3 | 42,7     | 30,2 | 54,7 | 0,1363                         | 0,71    | 0,44 | 1,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0953   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 28                        | 31,1 | 28 | 100,0               | 0 | 0,0 | 26,0     | 6,0  | 37,9 | 41,2          | 31,0 | 52,3 | 26             | 27,7 | 26 | 100,0    | 0 | 0,0 | 20,2                | 7,0  | 30,3 | 41,9     | 21,6 | 66,7 | 0,8751                         | 0,96    | 0,55 | 1,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3863 | 0,8901   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 23                        | 25,6 | 22 | 95,7                | 1 | 4,3 | 17,3     | 2,9  | 24,6 | 28,1          | 17,3 | 45,7 | 26             | 27,7 | 26 | 100,0    | 0 | 0,0 | 14,7                | 4,9  | 20,9 | 32,2     | 15,6 | 53,2 | 0,1431                         | 0,63    | 0,34 | 1,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5994   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 17                        | 18,9 | 17 | 100,0               | 0 | 0,0 | 18,9     | 5,2  | 22,1 | 23,0          | 17,8 | 31,7 | 19             | 20,2 | 19 | 100,0    | 0 | 0,0 | 30,2                | 7,7  | 44,3 | 45,0     | 30,2 | 60,0 | 0,0334                         | 0,48    | 0,24 | 0,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0090   |  |              |  |  |  |                  |               |
|  | Missing                                  | 2                         | 2,2  | 2  | 100,0               | 0 | 0,0 | 14,8     | 14,8 | 45,0 | 29,9          | 14,8 | 45,0 | 3              | 3,2  | 3  | 100,0    | 0 | 0,0 | 54,7                | 54,7 | 92,3 | 55,7     | 54,7 | 92,3 | 0,0389                         | 0,00    | 0,00 | NE   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0455   |  |              |  |  |  |                  |               |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 27                        | 30,0 | 27 | 100,0               | 0 | 0,0 | 12,3     | 6,0  | 19,0 | 22,1          | 17,3 | 32,7 | 25             | 26,6 | 25 | 100,0    | 0 | 0,0 | 13,0                | 3,4  | 26,3 | 31,0     | 15,6 | 48,6 | 0,7341                         | 0,91    | 0,52 | 1,58 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3285 | 0,5650   |  |              |  |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Fatigue Symptom

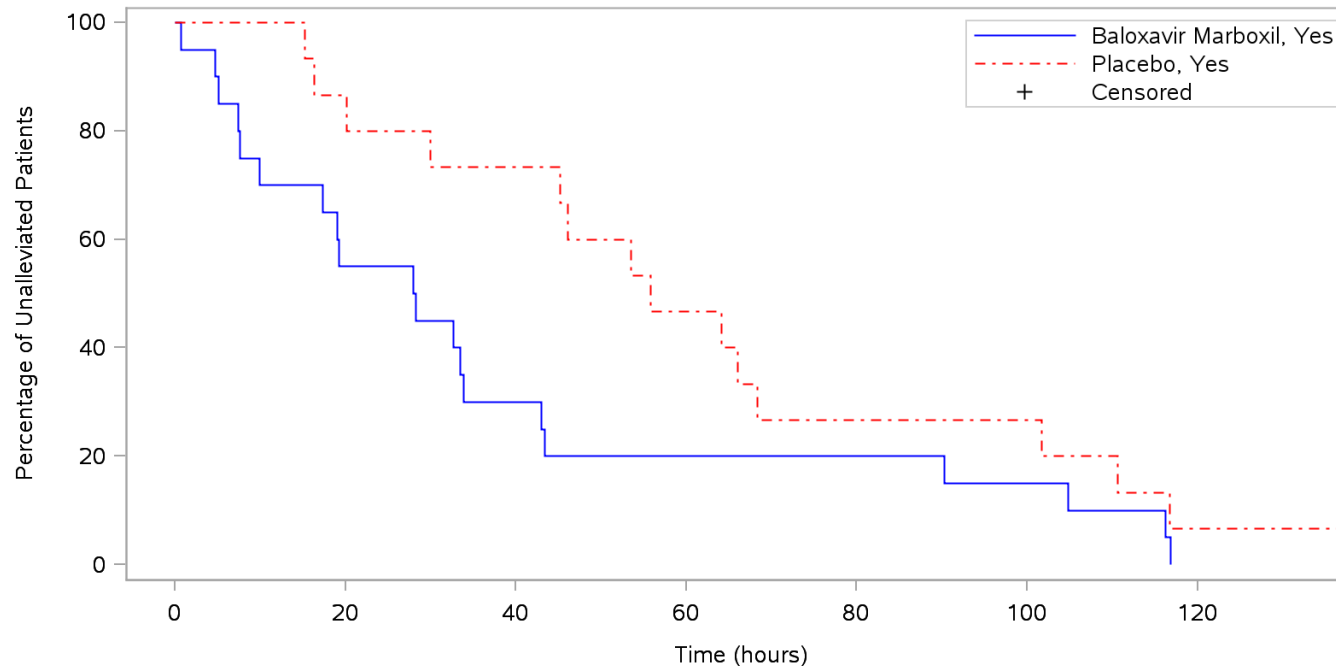
|    |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      | Placebo (N=94) |      |                     |      |          |       |               |     |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |                  |               |      |      |   |  |        |
|----|--|---------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------------|------|---------------------|------|----------|-------|---------------|-----|------|------|--------------------------------|--------------|------|------|------------------|---------------|------|------|---|--|--------|
|    |  | Patients                  |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | Patients       |      | Patients with Event |      | Censored |       | Time to event |     |      |      | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice |      |      |   |  |        |
| No |  | 43                        | 47,8 | 42                  | 97,7 | 1        | 2,3 | 24,6          | 14,8 | 31,0 | 38,6 | 29,8           | 45,7 | 49                  | 52,1 | 49       | 100,0 | 0             | 0,0 | 28,8 | 15,5 | 31,3                           | 44,3         | 31,3 | 58,2 | 0,0298           | 0,62          | 0,40 | 0,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  | 0,1189 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
 Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Vaccination status; Time to Alleviation of Sore Throat Symptom



| Patients at risk        |  | 0  | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 |
|-------------------------|--|----|----|----|----|----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Yes |  | 20 | 11 | 6  | 4  | 4  | 3   | NE  |
| Placebo, Yes            |  | 15 | 13 | 11 | 7  | 4  | 4   | 1   |
| Patients censored       |  |    |    |    |    |    |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Yes |  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | NE  |
| Placebo, Yes            |  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   |

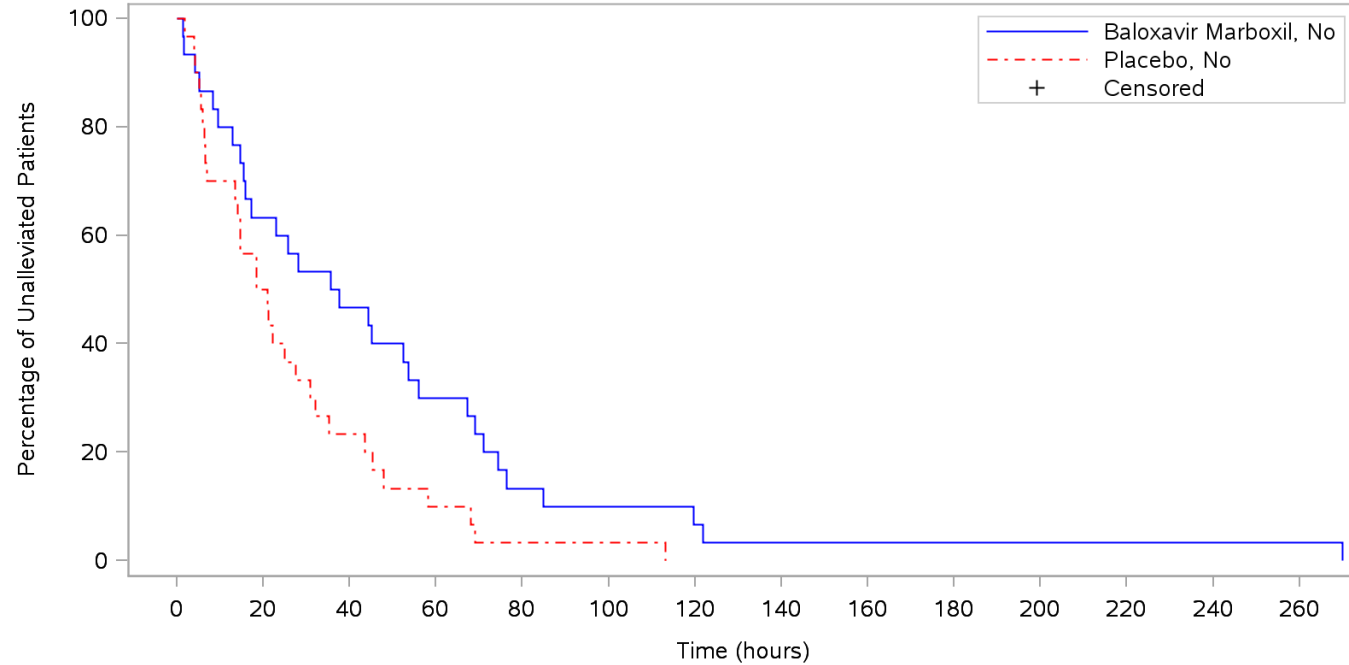
Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_TTAIS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:15



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Vaccination status; Time to Alleviation of Sore Throat Symptom



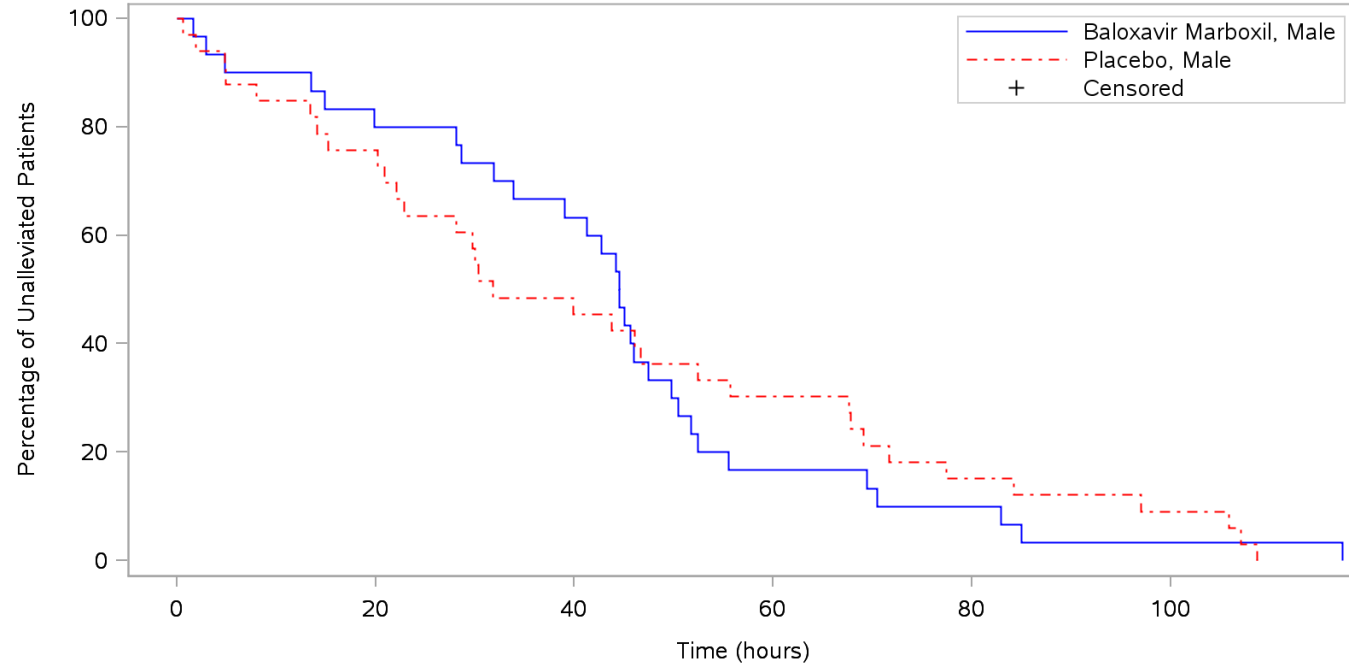
|                        |  |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------|--|----|----|----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk       |  |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, No |  | 30 | 19 | 14 | 9 | 4 | 3 | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Placebo, No            |  | 30 | 15 | 7  | 3 | 1 | 1 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Patients censored      |  |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, No |  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Placebo, No            |  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_TTAIS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:15

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Sex; Time to Alleviation of Headache Symptom



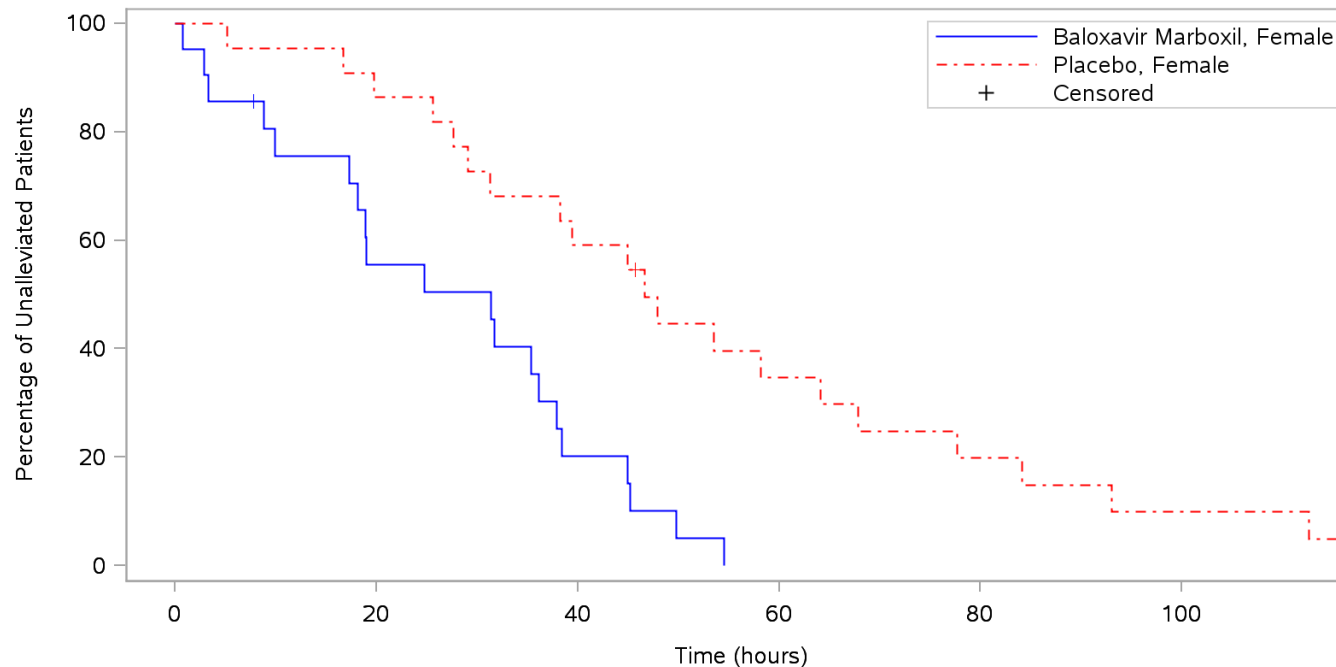
|                          |    |    |    |    |   |   |
|--------------------------|----|----|----|----|---|---|
| Patients at risk         |    |    |    |    |   |   |
| Baloxavir Marboxil, Male | 30 | 24 | 19 | 5  | 3 | 1 |
| Placebo, Male            | 33 | 25 | 15 | 10 | 5 | 3 |
| Patients censored        |    |    |    |    |   |   |
| Baloxavir Marboxil, Male | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 |
| Placebo, Male            | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 |

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_TTAIS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:15

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Sex; Time to Alleviation of Headache Symptom



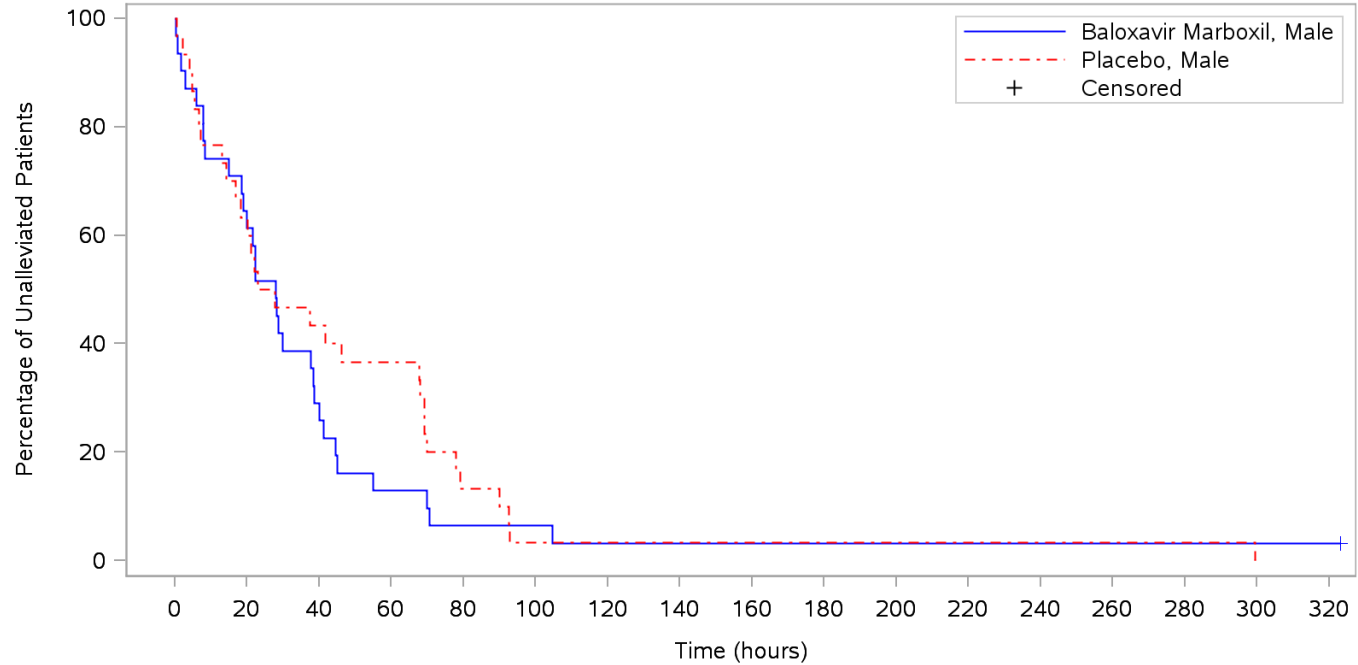
|                            |    |    |    |    |    |    |  |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|--|
| Patients at risk           |    |    |    |    |    |    |  |
| Baloxavir Marboxil, Female | 21 | 11 | 4  | NE | NE | NE |  |
| Placebo, Female            | 22 | 19 | 13 | 7  | 4  | 2  |  |
| Patients censored          |    |    |    |    |    |    |  |
| Baloxavir Marboxil, Female | 0  | 1  | 1  | NE | NE | NE |  |
| Placebo, Female            | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  |  |

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_TTAIS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:15

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Sex; Time to Alleviation of Nasal Congestion Symptom



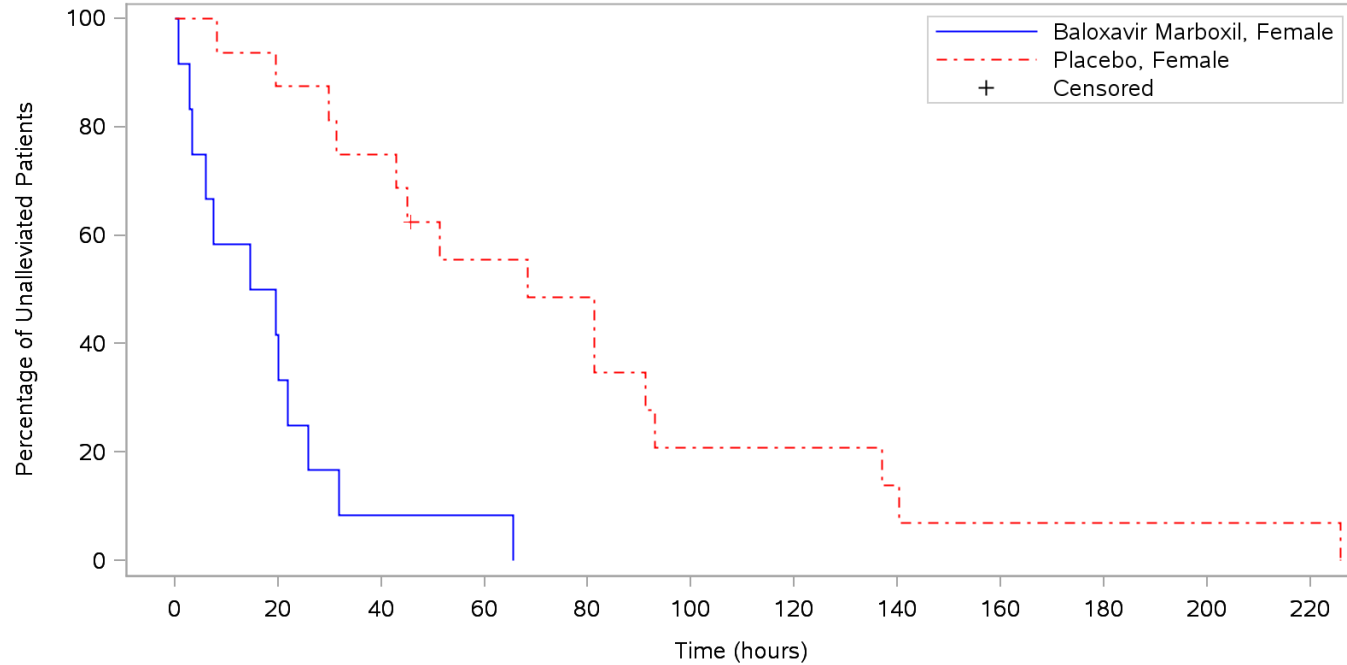
| Patients at risk         | 0  | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 | 200 | 220 | 240 | 260 | 280 | 300 | 320 |
|--------------------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Male | 31 | 19 | 9  | 4  | 2  | 2   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   |
| Placebo, Male            | 30 | 19 | 13 | 11 | 4  | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | NE  | NE  |
| Patients censored        |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Male | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |
| Placebo, Male            | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | NE  | NE  |

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_TTAIS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:15

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40814**

Sex; Time to Alleviation of Nasal Congestion Symptom



| Patients at risk           |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------------|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Baloxavir Marboxil, Female | 12 | 4  | 1  | 1 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, Female            | 16 | 14 | 12 | 8 | 7  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored          |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Female | 0  | 0  | 0  | 0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, Female            | 0  | 0  | 0  | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |

Subset of patients whose symptom scores at baseline were moderate or severe.

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_TTAIS\_WGHT80\_ITTI.pdf  
 13AUG2020 10:15

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Resolution of Fever

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                     | Level   | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |       |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                                  |                          |
|--|---------|---------------------------|-------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|-------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|----------------------------------|--------------------------|
|  |         | Patients                  |       | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients       |       | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank<br>p-value            | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test<br>p-value (lr) | Peto-Prentice<br>p-value |
|  |         | n                         | %     | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %     | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median |                                | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            |                                  |                          |
| All                                      | n/a     | 90                        | 100,0 | 89                  | 98,9  | 1        | 1,1 | 18,9          | 17,2                | 21,0                | 28,4           | 22,5                    | 33,1                    | 94             | 100,0 | 93                  | 98,9  | 1        | 1,1 | 22,1          | 18,9                | 29,0                | 44,0           | 33,3                    | 53,3                    | 0,0003                         | 0,58         | 0,43         | 0,78         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0002                   |
| Sex                                      | Male    | 52                        | 57,8  | 52                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 21,8          | 17,8                | 25,8                | 32,3           | 25,8                    | 36,4                    | 55             | 58,5  | 55                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 21,0          | 16,8                | 26,7                | 42,7           | 26,7                    | 65,3                    | 0,0057                         | 0,57         | 0,38         | 0,85         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8780                           | 0,0627                   |
|  | Female  | 38                        | 42,2  | 37                  | 97,4  | 1        | 2,6 | 16,1          | 9,9                 | 19,9                | 21,0           | 18,3                    | 28,9                    | 39             | 41,5  | 38                  | 97,4  | 1        | 2,6 | 23,7          | 18,9                | 36,0                | 45,3           | 31,5                    | 54,0                    | 0,0115                         | 0,55         | 0,35         | 0,88         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0006                   |
| Composite symptom score at baseline      | <= 11   | 31                        | 34,4  | 31                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 17,2          | 9,9                 | 26,3                | 30,2           | 20,1                    | 36,3                    | 34             | 36,2  | 34                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 31,5          | 19,5                | 44,8                | 50,4           | 32,1                    | 65,3                    | 0,0231                         | 0,56         | 0,34         | 0,93         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7904                           | 0,0018                   |
|  | >= 12   | 59                        | 65,6  | 58                  | 98,3  | 1        | 1,7 | 18,9          | 17,3                | 21,3                | 27,3           | 21,7                    | 32,8                    | 60             | 63,8  | 59                  | 98,3  | 1        | 1,7 | 20,2          | 16,8                | 26,6                | 37,0           | 26,6                    | 52,6                    | 0,0037                         | 0,58         | 0,39         | 0,84         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,0270                   |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm | 54                        | 60,0  | 53                  | 98,1  | 1        | 1,9 | 17,8          | 12,9                | 20,7                | 25,4           | 20,5                    | 30,2                    | 64             | 68,1  | 64                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 22,4          | 15,9                | 31,4                | 45,3           | 31,5                    | 56,9                    | <.0001                         | 0,37         | 0,24         | 0,56         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -                                | 0,0001                   |
|  | A/H3    | 11                        | 12,2  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 12,2          | 2,3                 | 32,8                | 32,8           | 10,2                    | 46,3                    | 6              | 6,4   | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 22,1          | 18,9                | 48,7                | 44,8           | 18,9                    | 108,5                   | 0,1704                         | 0,48         | 0,16         | 1,41         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,1759                   |
|  | B       | 22                        | 24,4  | 22                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 21,3          | 17,2                | 29,1                | 33,6           | 21,3                    | 43,2                    | 22             | 23,4  | 21                  | 95,5  | 1        | 4,5 | 24,1          | 11,4                | 37,1                | 42,8           | 24,1                    | 69,7                    | 0,4844                         | 0,80         | 0,44         | 1,48         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,3938                   |
| Miscellaneous                            |         | 3                         | 3,3   | 3                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,9          | 24,9                | 91,3                | 30,5           | 24,9                    | 91,3                    | 2              | 2,1   | 2                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 16,8          | 16,8                | 42,7                | 29,7           | 16,8                    | 42,7                    | 0,5860                         | 1,73         | 0,23         | 12,78        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,5637                   |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_tte.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_tte\_inv\_sg\_TTRF\_WGHT80\_ITTI.xls

13AUG2020 10:28

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Time to Resolution of Fever

MODEL: Unstratified Analysis

STUDY: CV40814

Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |       |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |          |       |   |      |                     |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |         |  |  |                  |               |
|--|--|---------------------------|------|----|-------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|----------|-------|---|------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|---------|--|--|------------------|---------------|
|  |  | Patients                  |      |    |       | Patients with Event |     | Censored   |                     | Time to event       |                |                         |                         |                |      | Patients |       |   |      | Patients with Event |                     | Censored            |                | Time to event           |                         |                                |              |              |              | log-rank                                      | Hazard Ratio |         |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level                                    | n                         | %    | n  | %     | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n        | %     | n | %    | Q1 (hours)          | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |  |  |                  |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 65                        | 72,2 | 64 | 98,5  | 1                   | 1,5 | 17,8       | 12,8                | 20,1                | 25,8           | 20,5                    | 32,8                    | 70             | 74,5 | 70       | 100,0 | 0 | 0,0  | 22,1                | 18,9                | 31,4                | 45,3           | 31,9                    | 53,3                    | <.0001                         | 0,37         | 0,25         | 0,55         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -            | <.0001  |  |  |                  |               |
|  | B  | 22                        | 24,4 | 22 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 21,3       | 17,2                | 29,1                | 33,6           | 21,3                    | 43,2                    | 22             | 23,4 | 21       | 95,5  | 1 | 4,5  | 24,1                | 11,4                | 37,1                | 42,8           | 24,1                    | 69,7                    | 0,4844                         | 0,80         | 0,44         | 1,48         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3938  |  |  |                  |               |
|  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 24,9       | 24,9                | 91,3                | 30,5           | 24,9                    | 91,3                    | 2              | 2,1  | 2        | 100,0 | 0 | 0,0  | 16,8                | 16,8                | 42,7                | 29,7           | 16,8                    | 42,7                    | 0,5860                         | 1,73         | 0,23         | 12,78        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5637  |  |  |                  |               |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 36                        | 40,0 | 35 | 97,2  | 1                   | 2,8 | 21,3       | 16,1                | 25,8                | 29,1           | 23,7                    | 34,7                    | 49             | 52,1 | 49       | 100,0 | 0 | 0,0  | 24,1                | 19,3                | 36,0                | 45,3           | 35,6                    | 62,3                    | 0,0783                         | 0,67         | 0,43         | 1,05         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4744       | 0,0212  |  |  |                  |               |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,0 | 54 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 18,1       | 12,9                | 19,6                | 26,3           | 19,6                    | 34,8                    | 45             | 47,9 | 44       | 97,8  | 1 | 2,2  | 20,2                | 14,3                | 30,7                | 40,7           | 26,7                    | 53,3                    | 0,0013                         | 0,50         | 0,33         | 0,77         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0148  |  |  |                  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,2 | 38 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 18,1       | 12,8                | 24,9                | 30,7           | 20,1                    | 36,4                    | 34             | 36,2 | 34       | 100,0 | 0 | 0,0  | 21,0                | 16,8                | 32,1                | 44,8           | 24,1                    | 59,5                    | 0,0028                         | 0,46         | 0,28         | 0,78         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5915       | 0,0307  |  |  |                  |               |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 32,2 | 28 | 96,6  | 1                   | 3,4 | 19,1       | 9,9                 | 21,3                | 25,4           | 19,3                    | 30,5                    | 34             | 36,2 | 34       | 100,0 | 0 | 0,0  | 19,3                | 11,3                | 28,2                | 41,0           | 22,1                    | 53,3                    | 0,0984                         | 0,65         | 0,38         | 1,09         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0838  |  |  |                  |               |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2 | 20 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 19,8       | 8,6                 | 22,5                | 27,3           | 18,9                    | 43,2                    | 22             | 23,4 | 22       | 100,0 | 0 | 0,0  | 35,6                | 20,9                | 43,2                | 45,3           | 35,6                    | 64,1                    | 0,1073                         | 0,60         | 0,32         | 1,12         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0047  |  |  |                  |               |
|  | Missing                                  | 3                         | 3,3  | 3  | 100,0 | 0                   | 0,0 | 30,2       | 30,2                | 44,9                | 37,6           | 30,2                    | 44,9                    | 4              | 4,3  | 3        | 75,0  | 1 | 25,0 | 15,6                | 11,4                | 83,5                | 51,7           | 11,4                    | 83,5                    | 0,5614                         | 0,59         | 0,10         | 3,61         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 1,0000  |  |  |                  |               |
| Vaccination status                       | Yes                                      | 32                        | 35,6 | 32 | 100,0 | 0                   | 0,0 | 18,5       | 9,9                 | 21,0                | 24,8           | 19,3                    | 36,0                    | 30             | 31,9 | 30       | 100,0 | 0 | 0,0  | 21,2                | 11,3                | 31,9                | 44,0           | 28,2                    | 56,9                    | 0,1520                         | 0,69         | 0,41         | 1,15         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2469       | 0,0668  |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|      |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |    |      |                     |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=94) |      |    |      |          |     |            |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |         |  |          |              |  |  |  |                  |               |
|------|-------|---------------------------|------|----|------|---------------------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|------|----|------|----------|-----|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|---------|--|----------|--------------|--|--|--|------------------|---------------|
|      |       | Patients                  |      |    |      | Patients with Event |     |            |                     | Censored            |                |                         |                         | Time to event  |      |    |      | Patients |     |            |                     | Patients with Event |                |                         |                         | Censored                       |              |              |              | Time to event                                 |              |         |  | log-rank | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name | Level | n                         | %    | n  | %    | n                   | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n              | %    | n  | %    | n        | %   | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |  |          |              |  |  |  |                  |               |
|      | No    | 58                        | 64,4 | 57 | 98,3 | 1                   | 1,7 | 18,9       | 16,1                | 23,7                | 28,9           | 23,7                    | 34,7                    | 64             | 68,1 | 63 | 98,4 | 1        | 1,6 | 23,9       | 18,9                | 31,4                | 44,7           | 31,5                    | 58,3                    | 0,0003                         | 0,50         | 0,35         | 0,73         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0017  |  |          |              |  |  |  |                  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|                                 |                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |     | Placebo (N=94) |       |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                      |   |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                      |                      |              |              |         |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|-----|----------------|-------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------|
|                                 |                                     |        | Patients                  |       | Patients with Event |     | Patients       |       | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test    |                      |              |              |         |
| Param                           | Name                                | Level  | n                         | %     | n                   | %   | n              | %     | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
| Patients with any complications | All                                 | n/a    | 90                        | 100,0 | 1                   | 1,1 | 94             | 100,0 | 1                   | 1,1 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,96                    | 0,000         | Algorithm converged. | -0,030  | 0,030        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,07         | 16,45                          | 0,9753         |                               | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,06         | 15,08        | 1,0000  |
|                                 | Sex                                 | Male   | 52                        | 57,8  | 1                   | 1,9 | 55             | 58,5  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195013 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,4860  |
|                                 |                                     | Female | 38                        | 42,2  | 0                   | 0,0 | 39             | 41,5  | 1                   | 2,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |         |
|                                 | Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31                        | 34,4  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2  | 1                   | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000  |
|                                 |                                     | >= 12  | 59                        | 65,6  | 1                   | 1,7 | 60             | 63,8  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,4958  |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |     | Placebo (N=94) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                      |   |              |               |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |
|-------|--|---------------------|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |                     | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      |                      | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test |                    |                      |              |         |        |
| Param | Name                                     | Level               | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk     | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 64             | 68,1 | 1                   | 1,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.7942828058 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 0,9999                        | -                 | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | A/H3                | 11                        | 12,2 | 1                   | 9,1 | 6              | 6,4  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       |  | B                   | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | Miscellaneous       | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 65                        | 72,2 | 1                   | 1,5 | 70             | 74,5 | 1                   | 1,4 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 17,60                    | 0,001         | Algorithm converged. | -0,040  | 0,042        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,07                 | 16,87                          | 0,9579         |                               | -                 | 0,93               | Algorithm converged. | 0,06         | 14,54   | 1,0000 |
|       |  | B                   | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | Miscellaneous       | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 36                        | 40,0 | 1                   | 2,8 | 49             | 52,1 | 1                   | 2,0 | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 22,68                    | 0,007         | Algorithm converged. | -0,059  | 0,074        | 1,36          | Algorithm converged. | 0,09                 | 21,04                          | 0,8253         |                               | -                 | 0,73               | Algorithm converged. | 0,05         | 11,36   | 1,0000 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 45             | 47,9 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |                               |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |     | Placebo (N=94) |       |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                      |   |              |               |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                   |                      |                      |              |         |        |
|-----------|-------------------------------|--|---------------------------|-------|---------------------|-----|----------------|-------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|           |                               |  | Patients                  |       | Patients with Event |     | Patients       |       | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      |                      | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test |                      |                      |              |         |        |
| Param     | Name                          | Level                                    | n                         | %     | n                   | %   | n              | %     | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk     | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|           | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,2  | 1                   | 2,6 | 34             | 36,2  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.1290598393 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            | -                 | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|           |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 32,2  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2  | 1                   | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 1,0000                        | >999,99           | NE                   | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|           |                               | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2  | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|           |                               | Missing                                  | 3                         | 3,3   | 0                   | 0,0 | 4              | 4,3   | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|           | Vaccination status            | Yes                                      | 32                        | 35,6  | 0                   | 0,0 | 30             | 31,9  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | -                             | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|           |                               | No                                       | 58                        | 64,4  | 1                   | 1,7 | 64             | 68,1  | 1                   | 1,6 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 18,08                    | 0,002         | Algorithm converged. | -0,044  | 0,047        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,24                          | 0,9440         |                               | 0,91              | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,16        | 1,0000  |        |
|           |                               |  |                           |       |                     |     |                |       |                     |     |                                |  |              |                          |               |                      |   |              |               |                      |                      |                                |                |                               |                   |                      |                      |              |         |        |
| Sinusitis | All                           | n/a                                      | 90                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 94             | 100,0 | 1                   | 1,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 0,9999                        | >999,99           | NE                   | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|           | Sex                           | Male                                     | 52                        | 57,8  | 0                   | 0,0 | 55             | 58,5  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | -                             | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |     | Placebo (N=94) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                    |   |              |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    |                      | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test |                    |                      |              |         |        |
| Param | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk     | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |  | Female        | 38                        | 42,2 | 0                   | 0,0 | 39             | 41,5 | 1                   | 2,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 0,9999                        |                   | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 34,4 | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2 | 1                   | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 0,9999                        | -                 | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | >= 12         | 59                        | 65,6 | 0                   | 0,0 | 60             | 63,8 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 64             | 68,1 | 1                   | 1,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.7942828058 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 0,9999                        | -                 | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | A/H3          | 11                        | 12,2 | 0                   | 0,0 | 6              | 6,4  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | B             | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | Miscellaneous | 2                         | 2,2  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |     | Placebo (N=94) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                    |   |              |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |         |        |
|-------|--|--|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |  | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    |                      | Relative Risk                  |                |                               |               |                    | Fisher exact Test    |              |         |        |
| Param | Name                                     | Level                                    | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 65                        | 72,2 | 0                   | 0,0 | 70             | 74,5 | 1                   | 1,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.437218443 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 1,0000                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | B  | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 36                        | 40,0 | 0                   | 0,0 | 49             | 52,1 | 1                   | 2,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 0,9999                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 45             | 47,9 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,2 | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 32,2 | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2 | 1                   | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                           | NE             | 1,0000                        | >             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | Missing                                  | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 4              | 4,3  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 32                        | 35,6 | 0                   | 0,0 | 30             | 31,9 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|              |  |         | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |     | Placebo (N=94) |       |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                    |   |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |         |        |
|--------------|--|---------|---------------------------|-------|---------------------|-----|----------------|-------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|              |  |         | Patients                  |       | Patients with Event |     | Patients       |       | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk   |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      | Fisher exact Test    |              |         |        |
| Param        | Name                                     | Level   | n                         | %     | n                   | %   | n              | %     | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|              |  | No      | 58                        | 64,4  | 0                   | 0,0 | 64             | 68,1  | 1                   | 1,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.492774973 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000  |        |
| Otitis media | All                                      | n/a     | 90                        | 100,0 | 1                   | 1,1 | 94             | 100,0 | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           | 0,4891  |        |
|              | Sex                                      | Male    | 52                        | 57,8  | 1                   | 1,9 | 55             | 58,5  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195013 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4860 |
|              |  | Female  | 38                        | 42,2  | 0                   | 0,0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|              | Composite symptom score at baseline      | <= 11   | 31                        | 34,4  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|              |  | >= 12   | 59                        | 65,6  | 1                   | 1,7 | 60             | 63,8  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           | 0,4958  |        |
|              | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm | 54                        | 60,0  | 0                   | 0,0 | 64             | 68,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                                   | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |     | Placebo (N=94) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                    |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |
|-------|--|-----------------------------------|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |                                   | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test |                    |                      |              |         |        |
| Param | Name                                     | Level                             | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk     | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |  | A/H3                              | 11                        | 12,2 | 1                   | 9,1 | 6              | 6,4  | 0                   | 0,0 |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       |  | B                                 | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | Miscellaneous                     | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 65                        | 72,2 | 1                   | 1,5 | 70             | 74,5 | 0                   | 0,0 |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4815 |
|       |  | B                                 | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | Miscellaneous                     | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours               | 36                        | 40,0 | 1                   | 2,8 | 49             | 52,1 | 0                   | 0,0 |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4235 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours               | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 45             | 47,9 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 38                        | 42,2 | 1                   | 2,6 | 34             | 36,2 | 0                   | 0,0 |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       |  |                                   |                           |      |                     |     |                |      |                     |     |                                |  |              |                          |               |                    |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|            |                                     |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |     | Placebo (N=94) |       |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                    |   |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |
|------------|-------------------------------------|--|---------------------------|-------|---------------------|-----|----------------|-------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|            |                                     |  | Patients                  |       | Patients with Event |     | Patients       |       | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk   |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test |                    |                      |              |         |        |
| Param      | Name                                | Level                                    | n                         | %     | n                   | %   | n              | %     | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk     | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|            |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 32,2  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|            |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2  | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|            |                                     | Missing                                  | 3                         | 3,3   | 0                   | 0,0 | 4              | 4,3   | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|            | Vaccination status                  | Yes                                      | 32                        | 35,6  | 0                   | 0,0 | 30             | 31,9  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | -                 | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|            |                                     | No                                       | 58                        | 64,4  | 1                   | 1,7 | 64             | 68,1  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.849729176 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4754 |
| Bronchitis | All                                 | n/a                                      | 90                        | 100,0 | 1                   | 1,1 | 94             | 100,0 | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4891 |
|            |                                     | Sex                                      |                           |       |                     |     |                |       |                     |     |                                |  |              |                          |               |                    |   |              |               |                      |              |                                |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |
|            |                                     | Male                                     | 52                        | 57,8  | 1                   | 1,9 | 55             | 58,5  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195013 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4860 |
|            |                                     | Female                                   | 38                        | 42,2  | 0                   | 0,0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|            | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 31                        | 34,4  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | -                 | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |     | Placebo (N=94) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |
|-------|--|---------------------|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |                     | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test |                    |                      |              |         |        |
| Param | Name                                     | Level               | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk     | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |  | >= 12               | 59                        | 65,6 | 1                   | 1,7 | 60             | 63,8 | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4958 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 64             | 68,1 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | A/H3                | 11                        | 12,2 | 1                   | 9,1 | 6              | 6,4  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       |  | B                   | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | Miscellaneous       | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 65                        | 72,2 | 1                   | 1,5 | 70             | 74,5 | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4815 |
|       |  | B                   | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | Miscellaneous       | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 36                        | 40,0 | 1                   | 2,8 | 49             | 52,1 | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4235 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 45             | 47,9 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |                                     |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |     | Placebo (N=94) |       |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                    |   |              |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                   |                    |                      |              |         |        |
|-----------|-------------------------------------|--|---------------------------|-------|---------------------|-----|----------------|-------|---------------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|           |                                     |  | Patients                  |       | Patients with Event |     | Patients       |       | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    |                      | Relative Risk                  |                |                               | Fisher exact Test |                    |                      |              |         |        |
| Param     | Name                                | Level                                    | n                         | %     | n                   | %   | n              | %     | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk     | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|           | Meals before and after dosing       | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,2  | 1                   | 2,6 | 34             | 36,2  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.1290598393 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            | -                 | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|           |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 32,2  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|           |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2  | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|           |                                     | Missing                                  | 3                         | 3,3   | 0                   | 0,0 | 4              | 4,3   | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|           | Vaccination status                  | Yes                                      | 32                        | 35,6  | 0                   | 0,0 | 30             | 31,9  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | -                             | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|           |                                     | No                                       | 58                        | 64,4  | 1                   | 1,7 | 64             | 68,1  | 0                   | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.849729176 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            |                   | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4754 |
| Pneumonia | All                                 | n/a                                      | 90                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 94             | 100,0 | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|           | Sex                                 | Male                                     | 52                        | 57,8  | 0                   | 0,0 | 55             | 58,5  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | -                             | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|           |                                     | Female                                   | 38                        | 42,2  | 0                   | 0,0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 31                        | 34,4  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | -                             | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|           |                                     | >= 12                                    | 59                        | 65,6  | 0                   | 0,0 | 60             | 63,8  | 0                   | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE                | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | Baloxavir Marboxil (N=90) |      |                     |     | Placebo (N=94) |      |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |              |         |
|-------|--|--|---------------------------|------|---------------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------|
|       |  |  | Patients                  |      | Patients with Event |     | Patients       |      | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |                    |              | Absolute Risk Difference |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               |               | Fisher exact Test  |              |              |         |
| Param | Name                                     | Level                                    | n                         | %    | n                   | %   | n              | %    | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn                                  | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 64             | 68,1 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | A/H3                                     | 11                        | 12,2 | 0                   | 0,0 | 6              | 6,4  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | B  | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 65                        | 72,2 | 0                   | 0,0 | 70             | 74,5 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | B  | 22                        | 24,4 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 2              | 2,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 36                        | 40,0 | 0                   | 0,0 | 49             | 52,1 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,0 | 0                   | 0,0 | 45             | 47,9 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,2 | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 29                        | 32,2 | 0                   | 0,0 | 34             | 36,2 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,2 | 0                   | 0,0 | 22             | 23,4 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | Missing                                  | 3                         | 3,3  | 0                   | 0,0 | 4              | 4,3  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 32                        | 35,6 | 0                   | 0,0 | 30             | 31,9 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |
|       |  | No                                       | 58                        | 64,4 | 0                   | 0,0 | 64             | 68,1 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |      | Placebo (N=93) |       |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |   |              |               |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |       | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               | CMH Test      |                      |   |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %    | n              | %     | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
| Day 2 | All                                      | n/a           | 88                        | 98,9 | 55                  | 62,5 | 93             | 100,0 | 56                  | 60,2  | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61         | 2,00                     | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,119        | 0,165        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,31                           | 0,7523         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,76  | 1,21         | 0,7531        |        |
|       | Sex                                      | Male          | 51                        | 57,3 | 27                  | 52,9 | 55             | 59,1  | 35                  | 63,6  | 0,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30         | 1,40                     | -0,107        | Algorithm converged.  | -0,294        | 0,080        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,60         | 1,15                           | 0,2699         | 0,0342                        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,87  | 1,67         | 0,2664        |        |
|       |  | Female        | 37                        | 41,6 | 28                  | 75,7 | 38             | 40,9  | 21                  | 55,3  | 2,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,94         | 6,75                     | 0,204         | Algorithm converged.  | -0,006        | 0,414        | 1,37          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,92                           | 0,0695         |                               | 0,73          | Algorithm converged. | 0,52  | 1,03         | 0,0651        |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 34,8 | 15                  | 48,4 | 34             | 36,6  | 18                  | 52,9  | 0,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31         | 2,21                     | -0,046        | Algorithm converged.  | -0,289        | 0,198        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,56         | 1,48                           | 0,7147         | 0,5259                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,68  | 1,77         | 0,7159        |        |
|       |  | >= 12         | 57                        | 64,0 | 40                  | 70,2 | 59             | 63,4  | 38                  | 64,4  | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60         | 2,83                     | 0,058         | Algorithm converged.  | -0,113        | 0,228        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,40                           | 0,5084         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,71  | 1,18         | 0,5099        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 53                        | 59,6 | 39                  | 73,6 | 64             | 68,8  | 37                  | 57,8  | 2,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,93         | 4,46                     | 0,158         | Algorithm converged.  | -0,012        | 0,327        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,66                           | 0,0736         | -                             | 0,79          | Algorithm converged. | 0,60  | 1,02         | 0,0763        |        |
|       |  | A/H3          | 10                        | 11,2 | 7                   | 70,0 | 6              | 6,5   | 4                   | 66,7  | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13         | 10,22                    | 0,033         | Algorithm converged.  | -0,439        | 0,506        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,52         | 2,11                           | 0,8908         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,47  | 1,91         | 0,8927        |        |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 8                   | 36,4 | 21             | 22,6  | 13                  | 61,9  | 0,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10         | 1,21                     | -0,255        | Algorithm converged.  | -0,544        | 0,034        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,31         | 1,12                           | 0,1068         |                               | 1,70          | Algorithm converged. | 0,89  | 3,25         | 0,0979        |        |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 1                   | 33,3 | 2              | 2,2   | 2                   | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | *             |              |               |                      |              |                                |                |                               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,1824 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 63                        | 70,8 | 46                  | 73,0 | 70             | 75,3  | 41                  | 58,6  | 1,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,92         | 3,98                     | 0,144         | Algorithm converged.  | -0,015        | 0,304        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,60                           | 0,0811         | -                             | 0,80          | Algorithm converged. | 0,63  | 1,03         | 0,0815        |        |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |       |                     |       | Placebo (N=93) |       |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |  |              |               |               |                      |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |   |                      |                      |        |        |                      |                      |      |        |        |  |
|-------|--|---------------|---------------------------|-------|---------------------|-------|----------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|---|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|--|
|       |  |               | Patients                  |       | Patients with Event |       | Patients       |       | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |  |              | Relative Risk |               |                      |   |              | Relative Risk                  |                               |               | CMH Test             |   |                      |                      |        |        |                      |                      |      |        |        |  |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %     | n                   | %     | n              | %     | n                   | %     | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL         | p-value (cmh)        |        |        |                      |                      |      |        |        |  |
| Day 6 | All                                      | n/a           | 89                        | 100,0 | 86                  | 96,6  | 93             | 100,0 | 90                  | 96,8  | 0,96                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 4,86          | -0,001        | Algorithm converged. | -0,053  | 0,050        | 1,00                           |                               |               | Algorithm converged. | 0,95  | 1,05                 | 0,9564               |        | 1,00   | Algorithm converged. | 0,95                 | 1,06 | 0,9565 |        |  |
|       | Sex                                      | Male          | 52                        | 58,4  | 50                  | 96,2  | 55             | 59,1  | 52                  | 94,5  | 1,44                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23         | 9,00          | 0,016         | Algorithm converged. | -0,064  | 0,096        | 1,02                           |                               | NE            | 0,98                 | Algorithm converged.                                | 0,90                 | 1,07                 | 0,6950 |        |                      |                      |      |        |        |  |
|       |  | Female        | 37                        | 41,6  | 36                  | 97,3  | 38             | 40,9  | 38                  | 100,0 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *            |               |               |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | *            |                                |                               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | *                    |                      |        |        |                      |                      |      | 0,3109 |        |  |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 34,8  | 29                  | 93,5  | 34             | 36,6  | 32                  | 94,1  | 0,91                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 6,85          | -0,006        | Algorithm converged. | -0,123  | 0,111        | 0,99                           |                               |               | 0,9325               | 1,01  | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,14   | 0,9246 |                      |                      |      |        |        |  |
|       |  | >= 12         | 58                        | 65,2  | 57                  | 98,3  | 59             | 63,4  | 58                  | 98,3  | 0,98                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,09         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,047  | 0,047        | 1,00                           |                               |               | 1,00                 | Algorithm converged.                                | 0,95                 | 1,05                 | 0,9903 |        |                      |                      |      |        |        |  |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/Hpdm        | 53                        | 59,6  | 51                  | 96,2  | 64             | 68,8  | 62                  | 96,9  | 0,82                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11         | 6,05          | -0,006        | Algorithm converged. | -0,073  | 0,060        | 0,99                           |                               |               | 0,8489               | -   | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,94   | 1,08   | 0,8482               |                      |      |        |        |  |
|       |  | A/H3          | 11                        | 12,4  | 11                  | 100,0 | 6              | 6,5   | 6                   | 100,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |  |
|       |  | B             | 22                        | 24,7  | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6  | 20                  | 95,2  | 1,05                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 17,95         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,124  | 0,128        | 1,00                           |                               |               | 1,00                 | Algorithm converged.                                | 0,88                 | 1,14                 | 0,9731 |        | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,87 | 1,14   | 0,9734 |  |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4   | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2   | 2                   | 100,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |  |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 64                        | 71,9  | 62                  | 96,9  | 70             | 75,3  | 68                  | 97,1  | 0,91                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 6,67          | -0,003        | Algorithm converged. | -0,060  | 0,055        | 1,00                           |                               |               | 0,9276               | -   | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,94   | 1,06   | 0,9278               |                      |      |        |        |  |
|       |  | B             | 22                        | 24,7  | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6  | 20                  | 95,2  | 1,05                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 17,95         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,124  | 0,128        | 1,00                           |                               |               | 1,00                 | Algorithm converged.                                | 0,88                 | 1,14                 | 0,9731 |        | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,87 | 1,14   | 0,9734 |  |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4   | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2   | 2                   | 100,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |  |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |               |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |   |              |              |               |        |
|-------|----------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------|
|       |                                  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                  |              |                |                               | CMH Test      |   |              |              |               |        |
| Visit | Name                             | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,3 | 33                  | 94,3  | 49             | 52,7 | 47                  | 95,9  | 0,70                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 5,24         | -0,016        | Algorithm converged.  | -0,111        | 0,078        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,89                           | 1,09         | 0,7364         | 0,7110                        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,92         | 1,12         | 0,7306        |        |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,7 | 53                  | 98,1  | 44             | 47,3 | 43                  | 97,7  | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 20,29        | 0,004         | Algorithm converged.  | -0,053        | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,95                           | 1,06         | 0,8847         |                               | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,94         | 1,06         | 0,8841        |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,7 | 36                  | 94,7  | 34             | 36,6 | 33                  | 97,1  | 0,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 6,30         | -0,023        | Algorithm converged.  | -0,114        | 0,068        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,89                           | 1,07         | 0,6177         | NE                            | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,93         | 1,13         | 0,6250        |        |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5 | 28                  | 100,0 | 34             | 36,6 | 33                  | 97,1  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                |                               |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | 0,3642 |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,5 | 19                  | 95,0  | 22             | 23,7 | 21                  | 95,5  | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 15,49        | -0,005        | Algorithm converged.  | -0,134        | 0,125        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,87                           | 1,14         | 0,9450         |                               | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,88         | 1,15         | 0,9456        |        |
|       |                                  | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 3              | 3,2  | 3                   | 100,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            |   | NE            | NE           | NE            |   | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            |        |
|       | Vaccination status               | Yes                                      | 32                        | 36,0 | 31                  | 96,9  | 30             | 32,3 | 29                  | 96,7  | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 17,89        | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,086        | 0,090        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,91                           | 1,10         | 0,9630         | 0,9223                        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,91         | 1,09         | 0,9633        |        |
|       |                                  | No                                       | 57                        | 64,0 | 55                  | 96,5  | 63             | 67,7 | 61                  | 96,8  | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 6,62         | -0,003        | Algorithm converged.  | -0,068        | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,93                           | 1,07         | 0,9191         |                               | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,94         | 1,07         | 0,9192        |        |
| Day 9 | All                              | n/a                                      | 88                        | 98,9 | 85                  | 96,6  | 92             | 98,9 | 92                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.8806785286 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                |              |                |                               |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               | 0,0749 |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |      | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil  |              |                |                               |               |                    |              |   |               |  |        |
|-------|-------------------------------------|--------|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|---|---------------|--|--------|
|       |                                     |        | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                    | Relative Risk   |              |                |                               | CMH Test      |                    |              |   |               |  |        |
| Visit | Name                                | Level  | n                         | %    | n                   | %    | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (cmh) |  |        |
|       | Sex                                 | Male   | 52                        | 58,4 | 50                  | 96,2 | 54             | 58,1 | 54                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.2612450534 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                |                               |               | NE                 | *            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  | 0,1476 |
|       |                                     | Female | 36                        | 40,4 | 35                  | 97,2 | 38             | 40,9 | 38                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                |                               |               |                    | *            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  | 0,3042 |
|       | Composite symptom score at baseline | <= 11  | 30                        | 33,7 | 29                  | 96,7 | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |                |                               |               | NE                 | *            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |  | 0,2943 |
|       |                                     | >= 12  | 58                        | 65,2 | 56                  | 96,6 | 59             | 63,4 | 59                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 694.99910754 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                |                               |               |                    | *            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 694.99910754 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |  | 0,1520 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil  |              |                |                               |               |                    |   |   |               |        |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---|---|---------------|--------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                    | Relative Risk   |              |                |                               | CMH Test      |                    |   |   |               |        |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | p-value (cmh) |        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 52                        | 58,4 | 52                  | 100,0 | 63             | 67,7 | 63                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             |                               | -             | NE                 | NE  | NE  | NE            |        |        |
|       |  | A/H3          | 11                        | 12,4 | 9                   | 81,8  | 6              | 6,5  | 6                   | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                |                               |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |   |               | 0,2807 |        |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6 | 21                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                |                               |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |   |               | 0,3286 |        |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE  | NE  | NE            |        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 63                        | 70,8 | 61                  | 96,8  | 69             | 74,2 | 69                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                |                               |               | -                  | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |        | 0,1374 |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6 | 21                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                |                               |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |   |               | 0,3286 |        |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE  | NE  | NE            |        |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil  |              |                |                               |               |   |   |              |               |        |
|-------|----------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|---|--------------|---------------|--------|
|       |                                  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                    |   |              | Relative Risk  |                               |               |   | CMH Test  |              |               |        |
| Visit | Name                             | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,3 | 33                  | 94,3  | 48             | 51,6 | 48                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                |                               | NE            |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,0956 |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 53                        | 59,6 | 52                  | 98,1  | 44             | 47,3 | 44                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                |                               |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |   |              | 0,3622        |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,7 | 36                  | 94,7  | 34             | 36,6 | 34                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                |                               | NE            |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,1779 |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5 | 28                  | 100,0 | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  |              |              |               |                    | NE  | NE           | NE             | NE                            |               | NE  | NE  | NE           | NE            | NE     |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 19                        | 21,3 | 18                  | 94,7  | 22             | 23,7 | 22                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                |                               |               |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,2819 |
|       |                                  | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 3              | 3,2  | 3                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  |              |              |               |                    | NE  | NE           | NE             | NE                            |               | NE  | NE  | NE           | NE            |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|        |                    |        | Baloxavir Marboxil (N=89) |       |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                    |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |   |   |              |               |        |
|--------|--------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|---|--------------|---------------|--------|
|        |                    |        | Patients                  |       | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                    |   | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test  |   |              |               |        |
| Visit  | Name               | Level  | n                         | %     | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|        | Vaccination status | Yes    | 31                        | 34,8  | 29                  | 93,5  | 30             | 32,3 | 30                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                |                |                               | NE            | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,1606 |
|        |                    | No     | 57                        | 64,0  | 56                  | 98,2  | 62             | 66,7 | 62                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                |                |                               | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |   |              | 0,2970        |        |
| Day 15 | All                | n/a    | 89                        | 100,0 | 88                  | 98,9  | 90             | 96,8 | 90                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |                |                               |               | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,3146 |
|        | Sex                | Male   | 52                        | 58,4  | 52                  | 100,0 | 53             | 57,0 | 53                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE  | NE           | NE            |        |
|        |                    | Female | 37                        | 41,6  | 36                  | 97,3  | 37             | 39,8 | 37                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |                |                               |               | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,3173 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil  |              |                |                               |               |                    |   |              |               |        |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                    |   |              | Relative Risk  |                               |               |                    | CMH Test  |              |               |        |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 34,8 | 30                  | 96,8  | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 432.27455344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                |                               | NE            |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 432.27455344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,3022 |        |
|       |  | >= 12         | 58                        | 65,2 | 58                  | 100,0 | 57             | 61,3 | 57                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 53                        | 59,6 | 53                  | 100,0 | 62             | 66,7 | 62                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     |        |
|       |  | A/H3          | 11                        | 12,4 | 11                  | 100,0 | 6              | 6,5  | 6                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     |        |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 20             | 21,5 | 20                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |                |                               |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               |        | 0,3404 |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 64                        | 71,9 | 64                  | 100,0 | 68             | 73,1 | 68                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     |        |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 20             | 21,5 | 20                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |                |                               |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               |        | 0,3404 |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     | NE     |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |              |              |               |        |
|-------|----------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|--------|
|       |                                  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                    |                                |              | Relative Risk  |                               |               |                    | CMH Test     |              |               |        |
| Visit | Name                             | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,3 | 34                  | 97,1  | 47             | 50,5 | 47                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    |                                |              |                |                               | NE            |                    |              |              |               | 0,2465 |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,7 | 54                  | 100,0 | 43             | 46,2 | 43                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,7 | 38                  | 100,0 | 32             | 34,4 | 32                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            |        |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5 | 28                  | 100,0 | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            |        |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,5 | 19                  | 95,0  | 22             | 23,7 | 22                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                    |                                |              |                |                               |               |                    |              |              |               | 0,2943 |
|       |                                  | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 3              | 3,2  | 3                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            |        |
|       | Vaccination status               | Yes                                      | 32                        | 36,0 | 31                  | 96,9  | 30             | 32,3 | 30                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |              |              |               |                    |                                |              |                |                               |               |                    |              |              |               | 0,3329 |
|       |                                  | No                                       | 57                        | 64,0 | 57                  | 100,0 | 60             | 64,5 | 60                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |       |                     |     | Placebo (N=93) |       |                     |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|-------|--|--|---------------------------|-------|---------------------|-----|----------------|-------|---------------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|
|       |  |  | Patients                  |       | Patients with Event |     | Patients       |       | Patients with Event |     | Odds Ratio                     |                    |              | Absolute Risk Difference |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |    |
| Visit | Name                                     | Level                                    | n                         | %     | n                   | %   | n              | %     | n                   | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |
| Day 1 | All                                      | n/a                                      | 89                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 93             | 100,0 | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       | Sex                                      | Male                                     | 52                        | 58,4  | 0                   | 0,0 | 55             | 59,1  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | Female                                   | 37                        | 41,6  | 0                   | 0,0 | 38             | 40,9  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11                                    | 31                        | 34,8  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,6  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | >= 12                                    | 58                        | 65,2  | 0                   | 0,0 | 59             | 63,4  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 53                        | 59,6  | 0                   | 0,0 | 64             | 68,8  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | A/H3                                     | 11                        | 12,4  | 0                   | 0,0 | 6              | 6,5   | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | B  | 22                        | 24,7  | 0                   | 0,0 | 21             | 22,6  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,4   | 0                   | 0,0 | 2              | 2,2   | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 64                        | 71,9  | 0                   | 0,0 | 70             | 75,3  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | B  | 22                        | 24,7  | 0                   | 0,0 | 21             | 22,6  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,4   | 0                   | 0,0 | 2              | 2,2   | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,3  | 0                   | 0,0 | 49             | 52,7  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,7  | 0                   | 0,0 | 44             | 47,3  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,7  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,6  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5  | 0                   | 0,0 | 34             | 36,6  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,5  | 0                   | 0,0 | 22             | 23,7  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | Missing                                  | 3                         | 3,4   | 0                   | 0,0 | 3              | 3,2   | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 32                        | 36,0  | 0                   | 0,0 | 30             | 32,3  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |  | No                                       | 57                        | 64,0  | 0                   | 0,0 | 63             | 67,7  | 0                   | 0,0 | NE                             |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |      | Placebo (N=93) |       |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |               |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |       | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |   | Relative Risk                  |                |                               |               |                      | CMH Test     |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %    | n              | %     | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
| Day 2 | All                                      | n/a           | 88                        | 98,9 | 57                  | 64,8 | 93             | 100,0 | 57                  | 61,3  | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63         | 2,13                     | 0,035         | Algorithm converged.  | -0,106        | 0,175        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,85  | 1,32                           | 0,6275         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,18         | 0,6287        |        |
|       | Sex                                      | Male          | 51                        | 57,3 | 29                  | 56,9 | 55             | 59,1  | 36                  | 65,5  | 0,70                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32         | 1,53                     | -0,086        | Algorithm converged.  | -0,271        | 0,099        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,64  | 1,18                           | 0,3684         | 0,0466                        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,56         | 0,3664        |        |
|       |  | Female        | 37                        | 41,6 | 28                  | 75,7 | 38             | 40,9  | 21                  | 55,3  | 2,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,94         | 6,75                     | 0,204         | Algorithm converged.  | -0,006        | 0,414        | 1,37          | Algorithm converged. | 0,98  | 1,92                           | 0,0695         |                               | 0,73          | Algorithm converged. | 0,52         | 1,03         | 0,0651        |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 34,8 | 16                  | 51,6 | 34             | 36,6  | 18                  | 52,9  | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36         | 2,51                     | -0,013        | Algorithm converged.  | -0,256        | 0,230        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,61  | 1,55                           | 0,9148         | 0,6815                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,63         | 0,9154        |        |
|       |  | >= 12         | 57                        | 64,0 | 41                  | 71,9 | 59             | 63,4  | 39                  | 66,1  | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60         | 2,90                     | 0,058         | Algorithm converged.  | -0,110        | 0,226        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,85  | 1,39                           | 0,4979         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,72         | 1,17         | 0,4994        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 53                        | 59,6 | 40                  | 75,5 | 64             | 68,8  | 37                  | 57,8  | 2,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,01         | 4,99                     | 0,177         | Algorithm converged.  | 0,009         | 0,344        | 1,31          | Algorithm converged. | 1,01  | 1,69                           | 0,0441         | -                             | 0,77          | Algorithm converged. | 0,59         | 0,99         | 0,0459        |        |
|       |  | A/H3          | 10                        | 11,2 | 7                   | 70,0 | 6              | 6,5   | 4                   | 66,7  | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13         | 10,22                    | 0,033         | Algorithm converged.  | -0,439        | 0,506        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,52  | 2,11                           | 0,8908         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,47         | 1,91         | 0,8927        |        |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 8                   | 36,4 | 21             | 22,6  | 14                  | 66,7  | 0,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 1,00                     | -0,303        | Algorithm converged.  | -0,588        | -0,018       | 0,55          | Algorithm converged. | 0,29  | 1,02                           | 0,0594         |                               | 1,83          | Algorithm converged. | 0,98         | 3,44         | 0,0495        |        |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 2                   | 66,7 | 2              | 2,2   | 2                   | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | *             |              |               |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                |                |                               |               |                      | *            |              |               | 0,4142 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 63                        | 70,8 | 47                  | 74,6 | 70             | 75,3  | 41                  | 58,6  | 2,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,99         | 4,35                     | 0,160         | Algorithm converged.  | 0,003         | 0,318        | 1,27          | Algorithm converged. | 1,00  | 1,63                           | 0,0520         | -                             | 0,79          | Algorithm converged. | 0,62         | 1,00         | 0,0519        |        |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |  |               |  |        |
|-------|----------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--|---------------|--|--------|
|       |                                  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |  | Relative Risk                  |                |                               |               |                      | CMH Test     |  |               |  |        |
| Visit | Name                             | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL   | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL   | p-value (cmh) |  |        |
|       |                                  | B  | 22                        | 24,7 | 8                   | 36,4  | 21             | 22,6 | 14                  | 66,7  | 0,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 1,00                     | -0,303        | Algorithm converged.  | -0,588        | -0,018       | 0,55          | Algorithm converged. | 0,29   | 1,02                           | 0,0594         |                               | 1,83          | Algorithm converged. | 0,98         | 3,44   | 0,0495        |  |        |
|       |                                  | Miscellaneous                            | 3                         | 3,4  | 2                   | 66,7  | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                                |                |                               |               | *                    |              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |               |  | 0,4142 |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,3 | 24                  | 68,6  | 49             | 52,7 | 29                  | 59,2  | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60         | 3,75                     | 0,094         | Algorithm converged.  | -0,112        | 0,300        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,84   | 1,60                           | 0,3717         | 0,4594                        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,62         | 1,19   | 0,3822        |  |        |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 53                        | 59,6 | 33                  | 62,3  | 44             | 47,3 | 28                  | 63,6  | 0,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41         | 2,16                     | -0,014        | Algorithm converged.  | -0,207        | 0,179        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,72   | 1,33                           | 0,8891         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,39   | 0,8898        |  |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,7 | 23                  | 60,5  | 34             | 36,6 | 23                  | 67,6  | 0,73                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28         | 1,93                     | -0,071        | Algorithm converged.  | -0,292        | 0,150        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,63   | 1,27                           | 0,5291         | 0,0634                        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,58   | 0,5329        |  |        |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5 | 18                  | 64,3  | 34             | 36,6 | 24                  | 70,6  | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26         | 2,18                     | -0,063        | Algorithm converged.  | -0,297        | 0,171        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,64   | 1,29                           | 0,6016         |                               | 1,10          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,56   | 0,6003        |  |        |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,5 | 14                  | 70,0  | 22             | 23,7 | 8                   | 36,4  | 4,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,12         | 14,86                    | 0,336         | Algorithm converged.  | 0,052         | 0,621        | 1,92          | Algorithm converged. | 1,03   | 3,59                           | 0,0393         |                               | 0,52          | Algorithm converged. | 0,28         | 0,97   | 0,0313        |  |        |
|       |                                  | Missing                                  | 2                         | 2,2  | 2                   | 100,0 | 3              | 3,2  | 2                   | 66,7  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |              |               |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 70970150348 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                |                |                               |               | *                    |              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 70970150348 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |  | 0,4142 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |         | Baloxavir Marboxil (N=89) |       |                     |       | Placebo (N=93) |       |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |   |              |              |               |
|-------|--|---------|---------------------------|-------|---------------------|-------|----------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|
|       |  |         | Patients                  |       | Patients with Event |       | Patients       |       | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |   |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test  |              |              |               |
| Visit | Name                                     | Level   | n                         | %     | n                   | %     | n              | %     | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                    | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason                                    | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Vaccination status                       | Yes     | 32                        | 36,0  | 23                  | 71,9  | 30             | 32,3  | 21                  | 70,0  | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37         | 3,28                     | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,207        | 0,245        | 1,03          | Algorithm converged.                                  | 0,75         | 1,41                           | 0,8710         | 0,8785                        | 0,97          | Algorithm converged.                                  | 0,71         | 1,34         | 0,8719        |
|       |  | No      | 56                        | 62,9  | 34                  | 60,7  | 63             | 67,7  | 36                  | 57,1  | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56         | 2,41                     | 0,036         | Algorithm converged.  | -0,141        | 0,213        | 1,06          | Algorithm converged.                                  | 0,79         | 1,43                           | 0,6922         |                               | 0,94          | Algorithm converged.                                  | 0,70         | 1,27         | 0,6940        |
| Day 6 | All                                      | n/a     | 89                        | 100,0 | 86                  | 96,6  | 93             | 100,0 | 91                  | 97,8  | 0,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10         | 3,86                     | -0,012        | Algorithm converged.  | -0,060        | 0,035        | 0,99          | Algorithm converged.                                  | 0,94         | 1,04                           | 0,6166         |                               | 1,01          | Algorithm converged.                                  | 0,96         | 1,06         | 0,6156        |
|       | Sex                                      | Male    | 52                        | 58,4  | 50                  | 96,2  | 55             | 59,1  | 53                  | 96,4  | 0,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13         | 6,95                     | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,074        | 0,070        | 1,00          | Algorithm converged.                                  | 0,93         | 1,08                           | 0,9544         | 1,0000                        | 1,00          | Algorithm converged.                                  | 0,93         | 1,08         | 0,9546        |
|       |  | Female  | 37                        | 41,6  | 36                  | 97,3  | 38             | 40,9  | 38                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                                |                |                               |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,3109        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11   | 31                        | 34,8  | 29                  | 93,5  | 34             | 36,6  | 32                  | 94,1  | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 6,85                     | -0,006        | Algorithm converged.  | -0,123        | 0,111        | 0,99          | Algorithm converged.                                  | 0,88         | 1,13                           | 0,9242         | 1,0000                        | 1,01          | Algorithm converged.                                  | 0,89         | 1,14         | 0,9246        |
|       |  | >= 12   | 58                        | 65,2  | 57                  | 98,3  | 59             | 63,4  | 59                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                                |                |                               |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,3132        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm | 53                        | 59,6  | 51                  | 96,2  | 64             | 68,8  | 62                  | 96,9  | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11         | 6,05                     | -0,006        | Algorithm converged.  | -0,073        | 0,060        | 0,99          | Algorithm converged.                                  | 0,93         | 1,06                           | 0,8489         | -                             | 1,01          | Algorithm converged.                                  | 0,94         | 1,08         | 0,8482        |
|       |  | A/H3    | 11                        | 12,4  | 11                  | 100,0 | 6              | 6,5   | 6                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            |   | NE            | NE           | NE            |   | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                                   | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|-----------------------------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |                                   | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test           |                      |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level                             | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | B                                 | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6 | 21                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               |                    |                      |              |               | 0,3286 |
|       |  | Miscellaneous                     | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 64                        | 71,9 | 62                  | 96,9  | 70             | 75,3 | 68                  | 97,1  | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 6,67                     | -0,003        | Algorithm converged.  | -0,060        | 0,055        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,06                           | 0,9276         |                               | -             | 1,00               | Algorithm converged. | 0,94         | 1,06          | 0,9278 |
|       |  | B                                 | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6 | 21                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               |                    |                      |              |               | 0,3286 |
|       |  | Miscellaneous                     | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours               | 35                        | 39,3 | 33                  | 94,3  | 49             | 52,7 | 48                  | 98,0  | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 3,95                     | -0,037        | Algorithm converged.  | -0,123        | 0,050        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,05                           | 0,4105         |                               | 0,4172        | 1,04               | Algorithm converged. | 0,95         | 1,14          | 0,3740 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours               | 54                        | 60,7 | 53                  | 98,1  | 44             | 47,3 | 43                  | 97,7  | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 20,29                    | 0,004         | Algorithm converged.  | -0,053        | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,06                           | 0,8847         |                               |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,94         | 1,06          | 0,8841 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 38                        | 42,7 | 36                  | 94,7  | 34             | 36,6 | 34                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               | NE                 |                      |              |               | 0,1779 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |      |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |   |               |        |        |
|-------|------|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|---|---------------|--------|--------|
|       |      |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test           |                      |   |               |        |        |
| Visit | Name | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL  | p-value (cmh) |        |        |
|       |      | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5 | 28                  | 100,0 | 34             | 36,6 | 33                  | 97,1  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               |                    |                      |   |               | 0,3642 |        |
|       |      | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,5 | 19                  | 95,0  | 22             | 23,7 | 21                  | 95,5  | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05         | 15,49                    | -0,005        | Algorithm converged.  | -0,134        | 0,125        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,14                           | 0,9450         |                               |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,88  | 1,15          | 0,9456 |        |
|       |      | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 3              | 3,2  | 3                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE  | NE            | NE     |        |
|       |      | Vaccination status                       |                           |      |                     |       |                |      |                     |       |                                |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               |                    |                      |   |               |        |        |
|       |      | Yes                                      | 32                        | 36,0 | 31                  | 96,9  | 30             | 32,3 | 30                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |               |              |               |                      |              |                                |                |                               | 1,0000        |                    | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 387.47302596 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               | 0,3329 |        |
|       |      | No                                       | 57                        | 64,0 | 55                  | 96,5  | 63             | 67,7 | 61                  | 96,8  | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 6,62                     | -0,003        | Algorithm converged.  | -0,068        | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,07                           | 0,9191         |                               |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,94  | 1,07          | 0,9192 |        |
|       |      | Day 9 All                                | 88                        | 98,9 | 85                  | 96,6  | 92             | 98,9 | 92                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.8806785286 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              |               |                      |              |                                |                |                               |               |                    |                      |   |               |        | 0,0749 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |      | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |   |              |               |        |
|-------|-------------------------------------|--------|---------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |                                     |        | Patients                  |      | Patients with Event |      | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |   |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test           |   |              |               |        |
| Visit | Name                                | Level  | n                         | %    | n                   | %    | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Sex                                 | Male   | 52                        | 58,4 | 50                  | 96,2 | 54             | 58,1 | 54                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.2612450534 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                                |                |                               | NE            | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,1476 |
|       |                                     | Female | 36                        | 40,4 | 35                  | 97,2 | 38             | 40,9 | 38                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                                |                |                               |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,3042 |
|       | Composite symptom score at baseline | <= 11  | 30                        | 33,7 | 29                  | 96,7 | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |                                |                |                               | NE            | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               | 0,2943 |
|       |                                     | >= 12  | 58                        | 65,2 | 56                  | 96,6 | 59             | 63,4 | 59                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 694.99910754 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                                |                |                               |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 694.99910754 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,1520 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |   |              |               |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |   |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test           |   |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 52                        | 58,4 | 52                  | 100,0 | 63             | 67,7 | 63                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     |
|       |  | A/H3          | 11                        | 12,4 | 9                   | 81,8  | 6              | 6,5  | 6                   | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                                |                |                               |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,2807 |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6 | 21                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                                |                |                               |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,3286 |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 63                        | 70,8 | 61                  | 96,8  | 69             | 74,2 | 69                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                                |                |                               | -             | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,1374 |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 21             | 22,6 | 21                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                                |                |                               |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,3286 |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |   |   |               |        |        |
|-------|----------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---|---|---------------|--------|--------|
|       |                                  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test           |   |   |               |        |        |
| Visit | Name                             | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | p-value (cmh) |        |        |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,3 | 33                  | 94,3  | 48             | 51,6 | 48                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    |              |                                |                |                               | NE            |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |   |               | 0,0956 |        |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 53                        | 59,6 | 52                  | 98,1  | 44             | 47,3 | 44                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               |                    |              |                                |                |                               |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |   |               | 0,3622 |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,7 | 36                  | 94,7  | 34             | 36,6 | 34                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    |              |                                |                |                               | NE            |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |   |               | 0,1779 |        |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5 | 28                  | 100,0 | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  |               |              |               |                    |              |                                |                |                               | NE            |                    | NE  | NE  | NE            | NE     |        |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 19                        | 21,3 | 18                  | 94,7  | 22             | 23,7 | 22                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    |              |                                |                |                               |               |                    |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |        | 0,2819 |
|       |                                  | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 3              | 3,2  | 3                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  |               |              |               |                    |              |                                |                |                               | NE            |                    | NE  | NE  | NE            |        |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|        |                    |        | Baloxavir Marboxil (N=89) |       |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                    |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |   |              |               |        |
|--------|--------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------|
|        |                    |        | Patients                  |       | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                    |   | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test           |   |              |               |        |
| Visit  | Name               | Level  | n                         | %     | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|        | Vaccination status | Yes    | 31                        | 34,8  | 29                  | 93,5  | 30             | 32,3 | 30                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                |                |                               | NE            | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,1606 |
|        |                    | No     | 57                        | 64,0  | 56                  | 98,2  | 62             | 66,7 | 62                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                |                |                               |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,2970 |
| Day 15 | All                | n/a    | 89                        | 100,0 | 88                  | 98,9  | 90             | 96,8 | 90                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |                |                               |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,3146 |
|        | Sex                | Male   | 52                        | 58,4  | 52                  | 100,0 | 53             | 57,0 | 53                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE     |
|        |                    | Female | 37                        | 41,6  | 36                  | 97,3  | 37             | 39,8 | 37                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |                |                               |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,3173 |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |   |              |              |               |        |        |
|-------|--|---------------|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------|--------|
|       |  |               | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |   |                                |              | Relative Risk  |                               |               |   | CMH Test     |              |               |        |        |
| Visit | Name                                     | Level         | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11         | 31                        | 34,8 | 30                  | 96,8  | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE           | NE                       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE           | NE           | NE            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 432.27455344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 432.27455344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE           | NE           | NE            | 0,3022 |        |
|       |  | >= 12         | 58                        | 65,2 | 58                  | 100,0 | 57             | 61,3 | 57                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE     |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 53                        | 59,6 | 53                  | 100,0 | 62             | 66,7 | 62                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                             | NE           | NE             | -                             | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE     |        |
|       |  | A/H3          | 11                        | 12,4 | 11                  | 100,0 | 6              | 6,5  | 6                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE     |        |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 20             | 21,5 | 20                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE           | NE                       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE           | NE           | NE            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE           | NE           | NE            | NE     | 0,3404 |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE     | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 64                        | 71,9 | 64                  | 100,0 | 68             | 73,1 | 68                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                             | NE           | NE             | -                             | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE     |        |
|       |  | B             | 22                        | 24,7 | 21                  | 95,5  | 20             | 21,5 | 20                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE           | NE                       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE           | NE           | NE            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE           | NE           | NE            | NE     | 0,3404 |
|       |  | Miscellaneous | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 2              | 2,2  | 2                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE     | NE     |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | Baloxavir Marboxil (N=89) |      |                     |       | Placebo (N=93) |      |                     |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |   |   |              |               |    |   |        |
|-------|----------------------------------|--|---------------------------|------|---------------------|-------|----------------|------|---------------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|---|--------------|---------------|----|---|--------|
|       |                                  |  | Patients                  |      | Patients with Event |       | Patients       |      | Patients with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test  |   |              |               |    |   |        |
| Visit | Name                             | Level                                    | n                         | %    | n                   | %     | n              | %    | n                   | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |   |        |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 35                        | 39,3 | 34                  | 97,1  | 47             | 50,5 | 47                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    |              |                                |                |                               | NE            |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               |    | 0,2465  |        |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 54                        | 60,7 | 54                  | 100,0 | 43             | 46,2 | 43                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE  | NE           | NE            | NE |   |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 38                        | 42,7 | 38                  | 100,0 | 32             | 34,4 | 32                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE  | NE           | NE            | NE |   |        |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 28                        | 31,5 | 28                  | 100,0 | 33             | 35,5 | 33                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE  | NE           | NE            | NE |   |        |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 20                        | 22,5 | 19                  | 95,0  | 22             | 23,7 | 22                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               |                    |              |                                |                |                               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 169.26950812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |   |              |               |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 169.26950812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,2943 |
|       |                                  | Missing                                  | 3                         | 3,4  | 3                   | 100,0 | 3              | 3,2  | 3                   | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE  | NE           | NE            | NE |   |        |
|       | Vaccination status               | Yes                                      | 32                        | 36,0 | 31                  | 96,9  | 30             | 32,3 | 30                  | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |              |               |                    |              |                                |                |                               | NE            |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 387.47302596 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 387.47302596 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,3329 |
|       |                                  | No                                       | 57                        | 64,0 | 57                  | 100,0 | 60             | 64,5 | 60                  | 100,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE  | NE           | NE            | NE |   |        |

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

## **Subgruppenanalysen JapicCTI-153090**

### *Verträglichkeit*

Generelle Verträglichkeit

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Any AEs

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40814

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Name                                | Level  | (N=90)   |       |            |      | Placebo (N=94) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|------------|------|----------------|-------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |        | Patients |       | with Event |      | Patients       |       | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |               |                      |              |              |
|                                     |        | n        | %     | n          | %    | n              | %     | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a    | 90       | 100,0 | 18         | 20,0 | 94             | 100,0 | 26         | 27,7 | 0,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,30         | -0,077        | Algorithm converged. | -0,199        | 0,046        | 0,72          | Algorithm converged. | 0,43                           | 1,22         | 0,2278         |                               | 1,38          | Algorithm converged. | 0,82         | 2,34         |
| Sex                                 | Male   | 52       | 57,8  | 11         | 21,2 | 55             | 58,5  | 15         | 27,3 | 0,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,75         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,223        | 0,101        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,39                           | 1,53         | 0,4636         | 0,7538                        | 1,29          | Algorithm converged. | 0,65         | 2,54         |
|                                     | Female | 38       | 42,2  | 7          | 18,4 | 39             | 41,5  | 11         | 28,2 | 0,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 1,69         | -0,098        | Algorithm converged. | -0,285        | 0,090        | 0,65          | Algorithm converged. | 0,28                           | 1,51         | 0,3177         |                               | 1,53          | Algorithm converged. | 0,66         | 3,53         |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31       | 34,4  | 2          | 6,5  | 34             | 36,2  | 12         | 35,3 | 0,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 0,62         | -0,288        | Algorithm converged. | -0,471        | -0,106       | 0,18          | Algorithm converged. | 0,04                           | 0,75         | 0,0186         | 0,0059                        | 5,47          | Algorithm converged. | 1,33         | 22,53        |
|                                     | >= 12  | 59       | 65,6  | 16         | 27,1 | 60             | 63,8  | 14         | 23,3 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,80         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,118        | 0,194        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,62                           | 2,16         | 0,6350         |                               | 0,86          | Algorithm converged. | 0,46         | 1,60         |

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

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: AEs Grade 1

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40814

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Name                                | Level  | (N=90)   |       |            |      | Placebo (N=94) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |                      |              |      |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|------------|------|----------------|-------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|------|
|                                     |        | Patients |       | with Event |      | Patients       |       | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |               |                      |                      |              |      |
|                                     |        | n        | %     | n          | %    | n              | %     | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |      |
| All                                 | n/a    | 90       | 100,0 | 17         | 18,9 | 94             | 100,0 | 24         | 25,5 | 0,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,37         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,186        | 0,053        | 0,74          | Algorithm converged. | 0,43                           | 1,28         | 0,2829         |                               |               | 1,35                 | Algorithm converged. | 0,78         | 2,34 |
| Sex                                 | Male   | 52       | 57,8  | 10         | 19,2 | 55             | 58,5  | 14         | 25,5 | 0,70                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 1,75         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,219        | 0,095        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,37                           | 1,55         | 0,4437         | 0,9296                        | 1,32          | Algorithm converged. | 0,65                 | 2,71         |      |
|                                     | Female | 38       | 42,2  | 7          | 18,4 | 39             | 41,5  | 10         | 25,6 | 0,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 1,95         | -0,072        | Algorithm converged. | -0,257        | 0,112        | 0,72          | Algorithm converged. | 0,31                           | 1,69         | 0,4491         |                               | 1,39          | Algorithm converged. | 0,59                 | 3,28         |      |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31       | 34,4  | 2          | 6,5  | 34             | 36,2  | 11         | 32,4 | 0,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 0,72         | -0,259        | Algorithm converged. | -0,438        | -0,080       | 0,20          | Algorithm converged. | 0,05                           | 0,83         | 0,0267         | 0,0105                        | 5,01          | Algorithm converged. | 1,21                 | 20,87        |      |
|                                     | >= 12  | 59       | 65,6  | 15         | 25,4 | 60             | 63,8  | 13         | 21,7 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,88         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,115        | 0,190        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,61                           | 2,25         | 0,6297         |                               | 0,85          | Algorithm converged. | 0,44                 | 1,63         |      |

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

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: AEs Grade 2

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40814

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Name                                | Level  | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |        | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |              |              |
|                                     |        | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a    | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 2          | 2,1 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05         | 5,80                     | -0,010        | Algorithm converged.  | -0,046        | 0,026        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,05         | 5,66                           | 0,5931         |                               | 1,91          | Algorithm converged. | 0,18         | 20,75        |
| Sex                                 | Male   | 52       | 57,8  | 1          | 1,9 | 55             | 58,5  | 1          | 1,8 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 17,38                    | 0,001         | Algorithm converged.  | -0,050        | 0,052        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,07         | 16,48                          | 0,9681         | -                             | 0,95          | Algorithm converged. | 0,06         | 14,73        |
|                                     | Female | 38       | 42,2  | 0          | 0,0 | 39             | 41,5  | 1          | 2,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31       | 34,4  | 0          | 0,0 | 34             | 36,2  | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | >= 12  | 59       | 65,6  | 1          | 1,7 | 60             | 63,8  | 1          | 1,7 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,65                    | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,046        | 0,046        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,07         | 15,88                          | 0,9904         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,36        |

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

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

**POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight <****ENDPOINT: AEs Grade 3****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40814****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

|                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |   | Placebo (N=94) |       |                     |   |
|-------------------------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|---|----------------|-------|---------------------|---|
|                                     |        | Patients                  |       | Patients with Event |   | Patients       |       | Patients with Event |   |
| Name                                | Level  | n                         | %     | n                   | % | n              | %     | n                   | % |
| All                                 | n/a    | 90                        | 100,0 | 0                   | 0 | 94             | 100,0 | 0                   | 0 |
| Sex                                 | Male   | 52                        | 57,8  | 0                   | 0 | 55             | 58,5  | 0                   | 0 |
|                                     | Female | 38                        | 42,2  | 0                   | 0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0 |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31                        | 34,4  | 0                   | 0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 12  | 59                        | 65,6  | 0                   | 0 | 60             | 63,8  | 0                   | 0 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_sg\_AE

25AUG2020 16:00

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

**POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight <****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40814****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

|                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |   | Placebo (N=94) |       |                     |   |
|-------------------------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|---|----------------|-------|---------------------|---|
|                                     |        | Patients                  |       | Patients with Event |   | Patients       |       | Patients with Event |   |
| Name                                | Level  | n                         | %     | n                   | % | n              | %     | n                   | % |
| All                                 | n/a    | 90                        | 100,0 | 0                   | 0 | 94             | 100,0 | 0                   | 0 |
| Sex                                 | Male   | 52                        | 57,8  | 0                   | 0 | 55             | 58,5  | 0                   | 0 |
|                                     | Female | 38                        | 42,2  | 0                   | 0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0 |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31                        | 34,4  | 0                   | 0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 12  | 59                        | 65,6  | 0                   | 0 | 60             | 63,8  | 0                   | 0 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_sg\_AE

25AUG2020 16:01



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

**POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight <****ENDPOINT: Any SAEs****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40814****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

|                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |   | Placebo (N=94) |       |                     |   |
|-------------------------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|---|----------------|-------|---------------------|---|
|                                     |        | Patients                  |       | Patients with Event |   | Patients       |       | Patients with Event |   |
| Name                                | Level  | n                         | %     | n                   | % | n              | %     | n                   | % |
| All                                 | n/a    | 90                        | 100,0 | 0                   | 0 | 94             | 100,0 | 0                   | 0 |
| Sex                                 | Male   | 52                        | 57,8  | 0                   | 0 | 55             | 58,5  | 0                   | 0 |
|                                     | Female | 38                        | 42,2  | 0                   | 0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0 |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31                        | 34,4  | 0                   | 0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 12  | 59                        | 65,6  | 0                   | 0 | 60             | 63,8  | 0                   | 0 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_sg\_AS

25AUG2020 16:02

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                                      |                       |       | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |               |  |              |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil  |              |              |                      |                      |      |        |        |    |         |                      |      |       |
|--------------------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------|--|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---|--------------|--------------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|
|                                      |                       |       | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              | Relative Risk |  |              |              |                |                               | Relative Risk   |              |              |                      |                      |      |        |        |    |         |                      |      |       |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk                                      | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |                      |                      |      |        |        |    |         |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 2          | 2,1 | 0,52                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05         | 5,80         | -0,010         | Algorithm converged.          | -0,046  | 0,026        | 0,52         | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,66 | 0,5931 |        | NE | 1,91    | Algorithm converged. | 0,18 | 20,75 |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 2          | 2,1 | 0,52                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05         | 5,80         | -0,010         | Algorithm converged.          | -0,046  | 0,026        | 0,52         | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,66 | 0,5931 |        | NE | 1,91    | Algorithm converged. | 0,18 | 20,75 |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders           |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 3          | 3,3 | 94             | 100,0 | 7          | 7,4 | 0,43                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11         | 1,71         | -0,041         | Algorithm converged.          | -0,106  | 0,024        | 0,45         | Algorithm converged. | 0,12                 | 1,68 | 0,2331 |        | NE | 2,23    | Algorithm converged. | 0,60 | 8,37  |
| Gastrointestinal disorders           | Abdominal pain        | n/a   | 90       | 100,0 | 0          | 0,0 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders           | Abdominal pain upper  | n/a   | 90       | 100,0 | 0          | 0,0 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders           | Constipation          | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders           | Diarrhoea             | n/a   | 90       | 100,0 | 2          | 2,2 | 94             | 100,0 | 5          | 5,3 | 0,40                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 2,14         | -0,031         | Algorithm converged.          | -0,086  | 0,024        | 0,42         | Algorithm converged. | 0,08                 | 2,10 | 0,2892 |        | NE | 2,39    | Algorithm converged. | 0,48 | 12,02 |

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





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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                |                                       | (N=90)   |    |            |   | Placebo (N=94) |    |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |  |   |   |      |                      |      |               |        |    |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |  |
|----------------|---------------------------------------|----------|----|------------|---|----------------|----|------------|---|--------------------------------|---|--|---|---|------|----------------------|------|---------------|--------|----|---------|--------------------------------|------|----|--|
|                |                                       | Patients |    | with Event |   | Patients       |    | with Event |   | Odds Ratio                     |   |  |   | Absolute Risk Difference  |      |                      |      | Relative Risk |        |    |         | Relative Risk                  |      |    |  |
| Investigations | Blood bilirubin increased             | n/a      | 90 | 100,0      | 0 | 0,0            | 94 | 100,0      | 1 | 1,1                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE |  |
| Investigations | Blood lactate dehydrogenase increased | n/a      | 90 | 100,0      | 0 | 0,0            | 94 | 100,0      | 1 | 1,1                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE |  |
| Investigations | Blood urea increased                  | n/a      | 90 | 100,0      | 1 | 1,1            | 94 | 100,0      | 0 | 0,0                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE | NE      | Algorithm converged.           | NE   | NE |  |
| Investigations | Blood urine present                   | n/a      | 90 | 100,0      | 0 | 0,0            | 94 | 100,0      | 1 | 1,1                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE |  |
| Investigations | C-reactive protein increased          | n/a      | 90 | 100,0      | 1 | 1,1            | 94 | 100,0      | 0 | 0,0                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE | NE      | Algorithm converged.           | NE   | NE |  |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased   | n/a      | 90 | 100,0      | 0 | 0,0            | 94 | 100,0      | 2 | 2,1                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.8835721443 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE |  |
| Investigations | Glucose urine present                 | n/a      | 90 | 100,0      | 1 | 1,1            | 94 | 100,0      | 0 | 0,0                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE | NE      | Algorithm converged.           | NE   | NE |  |

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





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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                       |        | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |    |  |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|----|--|
|                                      |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              |              | Relative Risk |              |              |                | Relative Risk                 |               |                                |              |    |  |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | %   | n              | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL |    |  |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 1          | 1,8 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 1          | 2,6 | 1,03                           | 0,06         | 17,03                    | 0,001         | -0,070       | 0,072        | 1,03          | 0,07         | 15,82        | 0,9852         |                               | 0,97          | 0,06                           | 15,02        |    |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 1          | 1,8 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 1          | 2,6 | 1,03                           | 0,06         | 17,03                    | 0,001         | -0,070       | 0,072        | 1,03          | 0,07         | 15,82        | 0,9852         |                               | 0,97          | 0,06                           | 15,02        |    |  |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                             | NE           | NE |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                             | NE           | NE |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |

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



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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                      | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |  |      |                          |                      |   |        |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |       |
|----------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|---|--|------|--------------------------|----------------------|---|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|                            |                      | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |   |  |      | Absolute Risk Difference |                      |   |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |      |                      |                      |       |       |
| Gastrointestinal disorders | Male                 | 52       | 57,8 | 2          | 3,8 | 55             | 58,5 | 5          | 9,1 | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07   | 2,16 | -0,052                   | Algorithm converged. | -0,145  | 0,040  | 0,42          | Algorithm converged. | 0,09                 | 2,09 | 0,2906                         | -      | 2,36 | Algorithm converged. | 0,48                 | 11,65 |       |
| Gastrointestinal disorders | Female               | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 2          | 5,1 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04   | 5,76 | -0,025                   | Algorithm converged. | -0,111  | 0,061  | 0,51          | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,43 | 0,5793                         |        | 1,95 | Algorithm converged. | 0,18                 | 20,61 |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 1   | 1,8                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.8200703028 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 0   | 0,0                            | NE  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 0   | 0,0                            | NE  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 1   | 2,6                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.8973257351 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | Male     | 52   | 57,8       | 1   | 1,9            | 55   | 58,5       | 0   | 0,0                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195022 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 0   | 0,0                            | NE  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | Male     | 52   | 57,8       | 1   | 1,9            | 55   | 58,5       | 3   | 5,5                            | 0,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,38                     | -0,035               | Algorithm converged.  | -0,106 | 0,035         | 0,35                 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,28                           | 0,3598 | -    | 2,84                 | Algorithm converged. | 0,30  | 26,41 |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | Female   | 38   | 42,2       | 1   | 2,6            | 39   | 41,5       | 2   | 5,1                            | 0,50  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,76                     | -0,025               | Algorithm converged.  | -0,111 | 0,061         | 0,51                 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,43                           | 0,5793 |      | 1,95                 | Algorithm converged. | 0,18  | 20,61 |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft          | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 1   | 1,8                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.8200703028 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |

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



















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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                      |                       |       | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |  |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | %   | n              | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.696904632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,65                    | 0,000         | Algorithm converged.   | -0,046       | 0,046         | 1,02          | Algorithm converged. | 0,07         | 15,88                          | 0,9904         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,36        |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.696904632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,65                    | 0,000         | Algorithm converged.   | -0,046       | 0,046         | 1,02          | Algorithm converged. | 0,07         | 15,88                          | 0,9904         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,36        |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders           |                       | <= 11 | 31       | 34,4 | 1          | 3,2 | 34             | 36,2 | 3          | 8,8 | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 3,50                     | -0,056        | Algorithm converged.   | -0,170       | 0,058         | 0,37          | Algorithm converged. | 0,04         | 3,33                           | 0,3722         |                               | 2,74          | Algorithm converged. | 0,30         | 24,94        |
| Gastrointestinal disorders           |                       | >= 12 | 59       | 65,6 | 2          | 3,4 | 60             | 63,8 | 4          | 6,7 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 2,79                     | -0,033        | Algorithm converged.   | -0,111       | 0,045         | 0,51          | Algorithm converged. | 0,10         | 2,67                           | 0,4242         |                               | 1,97          | Algorithm converged. | 0,37         | 10,33        |
| Gastrointestinal disorders           | Abdominal pain        | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |

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

















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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |        |       | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |                          |                      |      |    |               |           |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|---|--------|-------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|-----------|----------------------|------|--------------------------------|--|--|--|
|   |        |       | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |           |                      |      | Relative Risk                  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma | >= 12 | 59       | 65,6 | 0          | 0,0 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.850443036 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000        | >999.99   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |        | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |        | >= 12 | 59       | 65,6 | 0          | 0,0 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.850443036 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000        | >999.99   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash   | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash   | >= 12 | 59       | 65,6 | 0          | 0,0 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.850443036 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000        | >999.99   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |  |  |  |
| Vascular disorders                              |        | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE        | NE                   | NE   | NE                             |  |  |  |
| Vascular disorders                              |        | >= 12 | 59       | 65,6 | 0          | 0,0 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.850443036 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000        | >999.99   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |  |  |  |

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



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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                                      |                       |       | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |               |  |              |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil  |              |              |                      |                      |      |        |        |      |                      |                      |       |    |
|--------------------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------|--|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---|--------------|--------------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                                      |                       |       | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              | Relative Risk |  |              |              |                | Relative Risk                 |   |              |              |                      |                      |      |        |        |      |                      |                      |       |    |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk                                      | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |                      |                      |      |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 2          | 2,1 | 0,52                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05         | 5,80         | -0,010         | Algorithm converged.          | -0,046  | 0,026        | 0,52         | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,66 | 0,5931 | NE     | 1,91 | Algorithm converged. | 0,18                 | 20,75 |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 2          | 2,1 | 0,52                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05         | 5,80         | -0,010         | Algorithm converged.          | -0,046  | 0,026        | 0,52         | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,66 | 0,5931 | NE     | 1,91 | Algorithm converged. | 0,18                 | 20,75 |    |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders           |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 3          | 3,3 | 94             | 100,0 | 7          | 7,4 | 0,43                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11         | 1,71         | -0,041         | Algorithm converged.          | -0,106  | 0,024        | 0,45         | Algorithm converged. | 0,12                 | 1,68 | 0,2331 | NE     | 2,23 | Algorithm converged. | 0,60                 | 8,37  |    |
| Gastrointestinal disorders           | Abdominal pain        | n/a   | 90       | 100,0 | 0          | 0,0 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders           | Abdominal pain upper  | n/a   | 90       | 100,0 | 0          | 0,0 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.406975427 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders           | Constipation          | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders           | Diarrhoea             | n/a   | 90       | 100,0 | 2          | 2,2 | 94             | 100,0 | 5          | 5,3 | 0,40                           |              |                          |               |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 2,14         | -0,031         | Algorithm converged.          | -0,086  | 0,024        | 0,42         | Algorithm converged. | 0,08                 | 2,10 | 0,2892 | NE     | 2,39 | Algorithm converged. | 0,48                 | 12,02 |    |

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













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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                       |        | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |    |  |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|----|--|
|                                      |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              |              | Relative Risk |              |              |                | Relative Risk                 |               |                                |              |    |  |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | %   | n              | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL |    |  |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 1          | 1,8 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 1          | 2,6 | 1,03                           | 0,06         | 17,03                    | 0,001         | -0,070       | 0,072        | 1,03          | 0,07         | 15,82        | 0,9852         |                               | 0,97          | 0,06                           | 15,02        |    |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 1          | 1,8 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 1          | 2,6 | 1,03                           | 0,06         | 17,03                    | 0,001         | -0,070       | 0,072        | 1,03          | 0,07         | 15,82        | 0,9852         |                               | 0,97          | 0,06                           | 15,02        |    |  |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                             | NE           | NE |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                             | NE           | NE |  |
|                                      |                       | Female | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |    |  |

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

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                      | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |  |      |                          |                      |   |        |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |       |
|----------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|---|--|------|--------------------------|----------------------|---|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|                            |                      | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |   |  |      | Absolute Risk Difference |                      |   |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |      |                      |                      |       |       |
| Gastrointestinal disorders | Male                 | 52       | 57,8 | 2          | 3,8 | 55             | 58,5 | 5          | 9,1 | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07   | 2,16 | -0,052                   | Algorithm converged. | -0,145  | 0,040  | 0,42          | Algorithm converged. | 0,09                 | 2,09 | 0,2906                         | -      | 2,36 | Algorithm converged. | 0,48                 | 11,65 |       |
| Gastrointestinal disorders | Female               | 38       | 42,2 | 1          | 2,6 | 39             | 41,5 | 2          | 5,1 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04   | 5,76 | -0,025                   | Algorithm converged. | -0,111  | 0,061  | 0,51          | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,43 | 0,5793                         |        | 1,95 | Algorithm converged. | 0,18                 | 20,61 |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 1   | 1,8                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.8200703028 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 0   | 0,0                            | NE  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 0   | 0,0                            | NE  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 1   | 2,6                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.8973257351 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | Male     | 52   | 57,8       | 1   | 1,9            | 55   | 58,5       | 0   | 0,0                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195022 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 0   | 0,0                            | NE  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | Male     | 52   | 57,8       | 1   | 1,9            | 55   | 58,5       | 3   | 5,5                            | 0,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,38                     | -0,035               | Algorithm converged.  | -0,106 | 0,035         | 0,35                 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,28                           | 0,3598 | -    | 2,84                 | Algorithm converged. | 0,30  | 26,41 |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | Female   | 38   | 42,2       | 1   | 2,6            | 39   | 41,5       | 2   | 5,1                            | 0,50  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,76                     | -0,025               | Algorithm converged.  | -0,111 | 0,061         | 0,51                 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,43                           | 0,5793 |      | 1,95                 | Algorithm converged. | 0,18  | 20,61 |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft          | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 1   | 1,8                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.8200703028 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |

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





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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                      | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |  |      |                          |                      |   |        |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |                      |      |       |
|----------------|--------------------------------------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|---|--|------|--------------------------|----------------------|---|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                |                                      | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |   |  |      | Absolute Risk Difference |                      |   |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |                      |                      |                      |      |       |
| Investigations | Female                               | 38       | 42,2 | 2          | 5,3 | 39             | 41,5 | 2          | 5,1 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14   | 7,69 | 0,001                    | Algorithm converged. | -0,098  | 0,101  | 1,03          | Algorithm converged. | 0,15                 | 6,92 | 0,9787                         | 0,97   | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,57                 |      |       |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased   | Male     | 52   | 57,8       | 1   | 1,9            | 55   | 58,5       | 3   | 5,5                            | 0,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,38                     | -0,035               | Algorithm converged.  | -0,106 | 0,035         | 0,35                 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,28                           | 0,3598 | -                    | 2,84                 | Algorithm converged. | 0,30 | 26,41 |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased   | Female   | 38   | 42,2       | 1   | 2,6            | 39   | 41,5       | 0   | 0,0                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 1   | 1,8                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.8200703117 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Female   | 38   | 42,2       | 1   | 2,6            | 39   | 41,5       | 0   | 0,0                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 0   | 0,0                            | NE  |  | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 1   | 2,6                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.8973257351 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | Male     | 52   | 57,8       | 0   | 0,0            | 55   | 58,5       | 1   | 1,8                            | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.8200703117 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | Female   | 38   | 42,2       | 0   | 0,0            | 39   | 41,5       | 0   | 0,0                            | NE  |  | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |

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











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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                |                         |        | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |   |   |  |               |  |      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |         |                      |  |      |    |
|--------------------|-------------------------|--------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|---|---|--|---------------|--|------|----------------------|--------------------------------|------|----|--------|---------|----------------------|--|------|----|
|                    |                         |        | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |   |   |  | Relative Risk |  |      |                      | Relative Risk                  |      |    |        |         |                      |  |      |    |
| Vascular disorders | Orthostatic hypotension | Female | 38       | 42,2 | 0          | 0,0 | 39             | 41,5 | 1          | 2,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.8973257351 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |               |  | 0,00 | Algorithm converged. |                                | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |  | 0,00 | NE |

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

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                      |                       |       | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |  |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | %   | n              | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.696904632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,65                    | 0,000         | Algorithm converged.   | -0,046       | 0,046         | 1,02          | Algorithm converged. | 0,07         | 15,88                          | 0,9904         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,36        |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.696904632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis        | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,65                    | 0,000         | Algorithm converged.   | -0,046       | 0,046         | 1,02          | Algorithm converged. | 0,07         | 15,88                          | 0,9904         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,36        |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          | Vertigo               | >= 12 | 59       | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders           |                       | <= 11 | 31       | 34,4 | 1          | 3,2 | 34             | 36,2 | 3          | 8,8 | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 3,50                     | -0,056        | Algorithm converged.   | -0,170       | 0,058         | 0,37          | Algorithm converged. | 0,04         | 3,33                           | 0,3722         | -                             | 2,74          | Algorithm converged. | 0,30         | 24,94        |
| Gastrointestinal disorders           |                       | >= 12 | 59       | 65,6 | 2          | 3,4 | 60             | 63,8 | 4          | 6,7 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 2,79                     | -0,033        | Algorithm converged.   | -0,111       | 0,045         | 0,51          | Algorithm converged. | 0,10         | 2,67                           | 0,4242         |                               | 1,97          | Algorithm converged. | 0,37         | 10,33        |
| Gastrointestinal disorders           | Abdominal pain        | <= 11 | 31       | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |

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















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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                        |          | Composite symptom score at baseline |       |                |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    |               |    |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|---|------------------------|----------|-------------------------------------|-------|----------------|-------|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
|   |                        |          | (N=90)                              |       | Placebo (N=94) |       | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk |    |         |                      |                                |    |  |  |
| Patients  | with Event             | Patients | with Event                          |       |                |       |                                |  |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    |               |    |         |                      |                                |    |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        | Menstruation irregular | <= 11    | 31 34,4                             | 0 0,0 | 34 36,2        | 0 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -  | NE      | NE                   | NE                             | NE |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        | Menstruation irregular | >= 12    | 59 65,6                             | 0 0,0 | 60 63,8        | 1 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000        |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                        | <= 11    | 31 34,4                             | 1 3,2 | 34 36,2        | 0 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | -  | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                        | >= 12    | 59 65,6                             | 0 0,0 | 60 63,8        | 0 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                 | <= 11    | 31 34,4                             | 1 3,2 | 34 36,2        | 0 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | -  | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                 | >= 12    | 59 65,6                             | 0 0,0 | 60 63,8        | 0 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             | NE |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                        | <= 11    | 31 34,4                             | 0 0,0 | 34 36,2        | 1 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE |  |  |

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



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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                       |       | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |              |              |               |               |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |       |  |
|---|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|-------|--|
|   |                       | Level | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |              |              |               | Relative Risk |              |                |                               | Relative Risk                  |              |              |       |  |
| MedDRA System Organ Class                       | MedDRA Preferred Term |       | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL |       |  |
| Infections and infestations                     |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | 1,04                           |              | 16,96        | 0,000                    |              |              | 1,04          |               |              | 0,9753         | NE                            | 0,96                           |              |              | 15,08 |  |
| Infections and infestations                     | Bronchitis            | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          |              |              | NE            |               |              | NE             | NE                            | NE                             |              |              | NE    |  |
| Infections and infestations                     | Otitis media          | n/a   | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          |              |              | NE            |               |              | NE             | NE                            | NE                             |              |              | NE    |  |
| Infections and infestations                     | Pharyngitis           | n/a   | 90       | 100,0 | 0          | 0,0 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | *                              |              |              |                          |              |              | 0,00          |               |              | 0,9999         | NE                            | >999.99                        |              |              | NE    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                       | n/a   | 90       | 100,0 | 0          | 0,0 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | *                              |              |              |                          |              |              | 0,00          |               |              | 0,9999         | NE                            | >999.99                        |              |              | NE    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                | n/a   | 90       | 100,0 | 0          | 0,0 | 94             | 100,0 | 1          | 1,1 | *                              |              |              |                          |              |              | 0,00          |               |              | 0,9999         | NE                            | >999.99                        |              |              | NE    |  |

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

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

|   |                       |        | (N=90)   |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |  |              |               |               |                      |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |        |        |      |                      |                      |       |    |
|---|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                       | Level  | Patients |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |   | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                      |              |        |        |      |                      |                      |       |    |
| MedDRA System Organ Class                       | MedDRA Preferred Term |        | n        | %    | n          | %   | n              | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations                     |                       | Male   | 52       | 57,8 | 1          | 1,9 | 55             | 58,5 | 1          | 1,8 | 1,06                           |              |                          | 0,001         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 17,38         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,050  | 0,052                          | 1,06           |                               |               | Algorithm converged. | 0,07                 | 16,48        | 0,9681 | -      | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,73 |    |
| Infections and infestations                     |                       | Female | 38       | 42,2 | 0          | 0,0 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE                   | NE           | NE     | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Infections and infestations                     | Bronchitis            | Male   | 52       | 57,8 | 1          | 1,9 | 55             | 58,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195013 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                |                | NE                            |               |                      | Algorithm converged. | NE           | NE     | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infections and infestations                     | Bronchitis            | Female | 38       | 42,2 | 0          | 0,0 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE                   | NE           | NE     | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Infections and infestations                     | Otitis media          | Male   | 52       | 57,8 | 1          | 1,9 | 55             | 58,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195013 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                |                | NE                            |               |                      | Algorithm converged. | NE           | NE     | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infections and infestations                     | Otitis media          | Female | 38       | 42,2 | 0          | 0,0 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE                   | NE           | NE     | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Infections and infestations                     | Pharyngitis           | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 1          | 1,8 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.8200703028 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                |                | 0,00                          |               |                      | Algorithm converged. | 0,00         | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations                     | Pharyngitis           | Female | 38       | 42,2 | 0          | 0,0 | 39             | 41,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE                   | NE           | NE     | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                       | Male   | 52       | 57,8 | 0          | 0,0 | 55             | 58,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE  | NE                             | NE             |                               |               | NE                   | NE                   | NE           | NE     | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                       | Female | 38       | 42,2 | 0          | 0,0 | 39             | 41,5 | 1          | 2,6 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                                |                | 0,00                          |               |                      | Algorithm converged. | 0,00         | NE     | 0,9999 | >    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

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



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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40814  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                       |       | Patients (N=90) |      |            |     | Placebo (N=94) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |              |              |               |               |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |              |    |  |
|---|-----------------------|-------|-----------------|------|------------|-----|----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------|----|--|
|   |                       |       | Patients        |      | with Event |     | Patients       |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |              |              |               | Relative Risk |              |                |                               | Relative Risk                  |                      |              |    |  |
| MedDRA System Organ Class                       | MedDRA Preferred Term | Level | n               | %    | n          | %   | n              | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk                  | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |  |
| Infections and infestations                     |                       | <= 11 | 31              | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | 0,00          |               |              | 0,9999         | -                             | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00         | NE |  |
| Infections and infestations                     |                       | >= 12 | 59              | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | NE            |               |              | NE             |                               | NE                             | Algorithm converged. | NE           | NE |  |
| Infections and infestations                     | Bronchitis            | <= 11 | 31              | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE           | NE |  |
| Infections and infestations                     | Bronchitis            | >= 12 | 59              | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | NE            |               |              | NE             |                               | NE                             | Algorithm converged. | NE           | NE |  |
| Infections and infestations                     | Otitis media          | <= 11 | 31              | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE           | NE |  |
| Infections and infestations                     | Otitis media          | >= 12 | 59              | 65,6 | 1          | 1,7 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | NE            |               |              | NE             |                               | NE                             | Algorithm converged. | NE           | NE |  |
| Infections and infestations                     | Pharyngitis           | <= 11 | 31              | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 1          | 2,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | 0,00          |               |              | 0,9999         | -                             | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00         | NE |  |
| Infections and infestations                     | Pharyngitis           | >= 12 | 59              | 65,6 | 0          | 0,0 | 60             | 63,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             |                               | NE                             | NE                   | NE           | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                       | <= 11 | 31              | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE           | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                       | >= 12 | 59              | 65,6 | 0          | 0,0 | 60             | 63,8 | 1          | 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | 0,00          |               |              | 1,0000         |                               | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00         | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                | <= 11 | 31              | 34,4 | 0          | 0,0 | 34             | 36,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE           | NE |  |

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





## **Subgruppenanalysen JapicCTI-153090**

### *Verträglichkeit*

#### Spezifische Verträglichkeit

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Hepatic Disorders

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40814

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Name                                | Level  | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |  |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|--|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |        | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |  |               |                      |              |              |
|                                     |        | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a    | 90       | 100,0 | 3          | 3,3 | 94             | 100,0 | 6          | 6,4 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 2,09                     | -0,030        | Algorithm converged.  | -0,092       | 0,031         | 0,52          | Algorithm converged. | 0,13         | 2,03                           | 0,3475         |  | 1,91          | Algorithm converged. | 0,49         | 7,43         |
| Sex                                 | Male   | 52       | 57,8  | 2          | 3,8 | 55             | 58,5  | 5          | 9,1 | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 2,16                     | -0,052        | Algorithm converged.  | -0,145       | 0,040         | 0,42          | Algorithm converged. | 0,09         | 2,09                           | 0,2906         | -  | 2,36          | Algorithm converged. | 0,48         | 11,65        |
|                                     | Female | 38       | 42,2  | 1          | 2,6 | 39             | 41,5  | 1          | 2,6 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 17,03                    | 0,001         | Algorithm converged.  | -0,070       | 0,072         | 1,03          | Algorithm converged. | 0,07         | 15,82                          | 0,9852         |  | 0,97          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,02        |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31       | 34,4  | 0          | 0,0 | 34             | 36,2  | 2          | 5,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -  | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | >= 12  | 59       | 65,6  | 3          | 5,1 | 60             | 63,8  | 4          | 6,7 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 3,51                     | -0,016        | Algorithm converged.  | -0,100       | 0,069         | 0,76          | Algorithm converged. | 0,18         | 3,26                           | 0,7149         |  | 1,31          | Algorithm converged. | 0,31         | 5,61         |

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

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade 1-2

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40814

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Name                                | Level  | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |  |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|--|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |        | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |  |               |                      |              |              |
|                                     |        | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a    | 90       | 100,0 | 3          | 3,3 | 94             | 100,0 | 6          | 6,4 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 2,09                     | -0,030        | Algorithm converged.  | -0,092       | 0,031         | 0,52          | Algorithm converged. | 0,13         | 2,03                           | 0,3475         |  | 1,91          | Algorithm converged. | 0,49         | 7,43         |
| Sex                                 | Male   | 52       | 57,8  | 2          | 3,8 | 55             | 58,5  | 5          | 9,1 | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 2,16                     | -0,052        | Algorithm converged.  | -0,145       | 0,040         | 0,42          | Algorithm converged. | 0,09         | 2,09                           | 0,2906         | -  | 2,36          | Algorithm converged. | 0,48         | 11,65        |
|                                     | Female | 38       | 42,2  | 1          | 2,6 | 39             | 41,5  | 1          | 2,6 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 17,03                    | 0,001         | Algorithm converged.  | -0,070       | 0,072         | 1,03          | Algorithm converged. | 0,07         | 15,82                          | 0,9852         |  | 0,97          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,02        |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31       | 34,4  | 0          | 0,0 | 34             | 36,2  | 2          | 5,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -  | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | >= 12  | 59       | 65,6  | 3          | 5,1 | 60             | 63,8  | 4          | 6,7 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 3,51                     | -0,016        | Algorithm converged.  | -0,100       | 0,069         | 0,76          | Algorithm converged. | 0,18         | 3,26                           | 0,7149         |  | 1,31          | Algorithm converged. | 0,31         | 5,61         |

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

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

**POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight <****ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade 3****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40814****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

|                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |   | Placebo (N=94) |       |                     |   |
|-------------------------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|---|----------------|-------|---------------------|---|
|                                     |        | Patients                  |       | Patients with Event |   | Patients       |       | Patients with Event |   |
| Name                                | Level  | n                         | %     | n                   | % | n              | %     | n                   | % |
| All                                 | n/a    | 90                        | 100,0 | 0                   | 0 | 94             | 100,0 | 0                   | 0 |
| Sex                                 | Male   | 52                        | 57,8  | 0                   | 0 | 55             | 58,5  | 0                   | 0 |
|                                     | Female | 38                        | 42,2  | 0                   | 0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0 |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31                        | 34,4  | 0                   | 0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 12  | 59                        | 65,6  | 0                   | 0 | 60             | 63,8  | 0                   | 0 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_sg\_AF

25AUG2020 16:09

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40814

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Name                                | Level  | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |                    |   |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |              |                      |    |    |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|----|----|
|                                     |        | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |                    |   |              | Relative Risk |                    |                                |              | Relative Risk  |                               |               |                    |              |                      |    |    |
|                                     |        | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |    |    |
| All                                 | n/a    | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged.           | NE           | NE             | NE                            |               |                    | NE           | Algorithm converged. | NE | NE |
| Sex                                 | Male   | 52       | 57,8  | 1          | 1,9 | 55             | 58,5  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195042 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                 | Algorithm converged.           | NE           | NE             | NE                            | -             |                    | NE           | Algorithm converged. | NE | NE |
|                                     | Female | 38       | 42,2  | 0          | 0,0 | 39             | 41,5  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE                   | NE |    |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31       | 34,4  | 0          | 0,0 | 34             | 36,2  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE                   | NE |    |
|                                     | >= 12  | 59       | 65,6  | 1          | 1,7 | 60             | 63,8  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged.           | NE           | NE             | NE                            |               |                    | NE           | Algorithm converged. | NE | NE |

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

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

POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade 1-2

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40814

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Name                                | Level  | (N=90)   |       |            |     | Placebo (N=94) |       |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |                    |   |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |              |                      |    |    |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|------------|-----|----------------|-------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|----|----|
|                                     |        | Patients |       | with Event |     | Patients       |       | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |                    |   |              | Relative Risk |                    |                                |              | Relative Risk  |                               |               |                    |              |                      |    |    |
|                                     |        | n        | %     | n          | %   | n              | %     | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |    |    |
| All                                 | n/a    | 90       | 100,0 | 1          | 1,1 | 94             | 100,0 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged.           | NE           | NE             | NE                            |               |                    | NE           | Algorithm converged. | NE | NE |
| Sex                                 | Male   | 52       | 57,8  | 1          | 1,9 | 55             | 58,5  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.524195042 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                 | Algorithm converged.           | NE           | NE             | NE                            | -             |                    | NE           | Algorithm converged. | NE | NE |
|                                     | Female | 38       | 42,2  | 0          | 0,0 | 39             | 41,5  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE |    |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31       | 34,4  | 0          | 0,0 | 34             | 36,2  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                             | NE           | NE             | -                             |               | NE                 | NE           | NE                   | NE |    |
|                                     | >= 12  | 59       | 65,6  | 1          | 1,7 | 60             | 63,8  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged.           | NE           | NE             | NE                            |               |                    | NE           | Algorithm converged. | NE | NE |

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

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

**POPULATION: Safety Evaluable Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight <****ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade 3****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40814****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

|                                     |        | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |                     |   | Placebo (N=94) |       |                     |   |
|-------------------------------------|--------|---------------------------|-------|---------------------|---|----------------|-------|---------------------|---|
|                                     |        | Patients                  |       | Patients with Event |   | Patients       |       | Patients with Event |   |
| Name                                | Level  | n                         | %     | n                   | % | n              | %     | n                   | % |
| All                                 | n/a    | 90                        | 100,0 | 0                   | 0 | 94             | 100,0 | 0                   | 0 |
| Sex                                 | Male   | 52                        | 57,8  | 0                   | 0 | 55             | 58,5  | 0                   | 0 |
|                                     | Female | 38                        | 42,2  | 0                   | 0 | 39             | 41,5  | 0                   | 0 |
| Composite symptom score at baseline | <= 11  | 31                        | 34,4  | 0                   | 0 | 34             | 36,2  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 12  | 59                        | 65,6  | 0                   | 0 | 60             | 63,8  | 0                   | 0 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_sg\_AF

25AUG2020 16:17



## **Subgruppenanalysen CAPSTONE-1**

### ***Wirksamkeit***

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level             | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
|                                     |                   | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
| All                                 | n/a               | 455                        | 99,8 | 426        | 93,6 | 29       | 6,4  | 31,8          | 29,8                | 37,5                | 53,7           | 49,5                    | 58,5                    | 230             | 99,6 | 212        | 92,2 | 18       | 7,8  | 53,8          | 46,8                | 61,6                | 80,2           | 72,6                    | 87,1                    | 0,0004                         | 0,74         | 0,63         | 0,88         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Sex                                 | Male              | 231                        | 50,7 | 219        | 94,8 | 12       | 5,2  | 31,4          | 28,6                | 36,5                | 48,0           | 43,8                    | 54,1                    | 120             | 51,9 | 114        | 95,0 | 6        | 5,0  | 47,1          | 38,3                | 55,1                | 73,9           | 64,1                    | 85,4                    | 0,0060                         | 0,73         | 0,58         | 0,91         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9041           | 0,0002        |
|                                     | Female            | 224                        | 49,1 | 207        | 92,4 | 17       | 7,6  | 33,6          | 29,2                | 41,7                | 63,2           | 52,2                    | 72,9                    | 110             | 47,6 | 98         | 89,1 | 12       | 10,9 | 62,4          | 49,3                | 68,7                | 86,6           | 79,4                    | 93,5                    | 0,0156                         | 0,74         | 0,58         | 0,95         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0002        |
| Age -1                              | < 18 years        | 63                         | 13,8 | 58         | 92,1 | 5        | 7,9  | 28,0          | 20,7                | 40,3                | 54,1           | 43,5                    | 80,7                    | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 2        | 7,4  | 59,8          | 38,3                | 80,6                | 92,7           | 64,1                    | 118,0                   | 0,2270                         | 0,75         | 0,47         | 1,20         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9913           | 0,0374        |
|                                     | >= 18 years       | 392                        | 86,0 | 368        | 93,9 | 24       | 6,1  | 32,0          | 30,4                | 38,1                | 53,7           | 49,1                    | 57,5                    | 203             | 87,9 | 187        | 92,1 | 16       | 7,9  | 53,8          | 44,6                | 58,7                | 79,4           | 69,5                    | 86,8                    | 0,0007                         | 0,74         | 0,62         | 0,88         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Age -2                              | < 20 years        | 80                         | 17,5 | 75         | 93,8 | 5        | 6,3  | 28,0          | 20,7                | 39,1                | 54,6           | 44,0                    | 79,5                    | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 4        | 10,5 | 71,4          | 38,7                | 86,5                | 103,8          | 80,6                    | 118,3                   | 0,0147                         | 0,61         | 0,40         | 0,91         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2603           | 0,0013        |
|                                     | >= 20 years       | 375                        | 82,2 | 351        | 93,6 | 24       | 6,4  | 32,0          | 30,5                | 38,3                | 53,5           | 48,0                    | 58,5                    | 192             | 83,1 | 178        | 92,7 | 14       | 7,3  | 52,0          | 44,6                | 57,3                | 77,8           | 68,8                    | 85,0                    | 0,0058                         | 0,78         | 0,65         | 0,93         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 144                        | 31,6 | 138        | 95,8 | 6        | 4,2  | 25,3          | 20,8                | 30,5                | 43,6           | 39,2                    | 49,1                    | 72              | 31,2 | 71         | 98,6 | 1        | 1,4  | 38,9          | 22,1                | 48,3                | 62,7           | 52,5                    | 73,9                    | 0,3592                         | 0,87         | 0,65         | 1,17         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2049           | 0,0184        |
|                                     | >= 12             | 311                        | 68,2 | 288        | 92,6 | 23       | 7,4  | 38,1          | 31,5                | 41,7                | 61,6           | 54,1                    | 68,2                    | 158             | 68,4 | 141        | 89,2 | 17       | 10,8 | 62,3          | 52,0                | 68,3                | 88,7           | 80,6                    | 94,5                    | 0,0003                         | 0,69         | 0,57         | 0,85         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 342                        | 75,0 | 328        | 95,9 | 14       | 4,1  | 29,9          | 26,0                | 31,8                | 46,4           | 43,8                    | 52,1                    | 174             | 75,3 | 167        | 96,0 | 7        | 4,0  | 49,7          | 42,9                | 57,0                | 77,7           | 68,8                    | 86,5                    | 0,0003                         | 0,71         | 0,59         | 0,86         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7172           | <.0001        |
|                                     | Rest of the world | 113                        | 24,8 | 98         | 86,7 | 15       | 13,3 | 50,2          | 41,1                | 60,1                | 87,3           | 72,9                    | 96,8                    | 56              | 24,2 | 45         | 80,4 | 11       | 19,6 | 62,7          | 45,5                | 80,2                | 117,9          | 80,2                    | 148,5                   | 0,1218                         | 0,76         | 0,53         | 1,08         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1178        |
| Body weight                         | < 80 kg           | 376                        | 82,5 | 352        | 93,6 | 24       | 6,4  | 30,9          | 28,6                | 34,1                | 51,3           | 46,4                    | 55,3                    | 189             | 81,8 | 179        | 94,7 | 10       | 5,3  | 49,7          | 42,9                | 58,7                | 79,3           | 69,5                    | 87,1                    | 0,0144                         | 0,80         | 0,67         | 0,96         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1084           | <.0001        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         | Placebo (N=231)         |          |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |          |              |              |              |   |                  |               |
|--|--|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|  |  | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                                |                         | log-rank | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level                                    | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n        | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median        | 95% Upper CL for Median | p-value  | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
|  | >= 80 kg                                 | 79                         | 17,3 | 74         | 93,7 | 5        | 6,3  | 41,1          | 29,6                | 47,9                | 66,8           | 53,5                    | 82,6                    | 41       | 17,7 | 33         | 80,5 | 8        | 19,5 | 62,4          | 45,5                | 77,7                | 85,4           | 69,0                           | 148,5                   | 0,0031   | 0,54         | 0,36         | 0,82         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0049        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7                          | 1,5  | 6          | 85,7 | 1        | 14,3 | 30,9          | 22,0                | 43,7                | 43,7           | 22,0                    | 109,1                   | 7        | 3,0  | 5          | 71,4 | 2        | 28,6 | 82,1          | 82,1                | 141,0               | 141,0          | 82,1                           | NE                      | 0,1123   | 0,39         | 0,11         | 1,30         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5405           | 0,0392        |
|  | A/H3                                     | 392                        | 86,0 | 373        | 95,2 | 19       | 4,8  | 31,3          | 29,2                | 34,6                | 52,2           | 47,0                    | 56,8                    | 195      | 84,4 | 183        | 93,8 | 12       | 6,2  | 52,5          | 44,6                | 61,6                | 79,5           | 69,5                           | 86,8                    | 0,0010   | 0,74         | 0,62         | 0,89         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
|  | B  | 38                         | 8,3  | 30         | 78,9 | 8        | 21,1 | 44,6          | 30,0                | 64,8                | 93,0           | 53,4                    | 135,4                   | 20       | 8,7  | 17         | 85,0 | 3        | 15,0 | 49,4          | 3,5                 | 71,9                | 77,1           | 46,8                           | 189,0                   | 0,7858   | 0,92         | 0,50         | 1,68         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,9561        |
|  | Miscellaneous                            | 18                         | 3,9  | 17         | 94,4 | 1        | 5,6  | 42,1          | 3,2                 | 49,3                | 53,0           | 42,1                    | 79,0                    | 8        | 3,5  | 7          | 87,5 | 1        | 12,5 | 55,8          | 25,6                | 62,2                | 59,7           | 25,6                           | 165,1                   | 0,3982   | 0,68         | 0,28         | 1,67         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1878        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 399                        | 87,5 | 379        | 95,0 | 20       | 5,0  | 31,3          | 29,3                | 34,6                | 52,2           | 47,0                    | 56,8                    | 202      | 87,4 | 188        | 93,1 | 14       | 6,9  | 53,8          | 45,5                | 62,3                | 81,2           | 73,9                           | 88,6                    | 0,0002   | 0,72         | 0,60         | 0,86         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6114           | <.0001        |
|  | B  | 38                         | 8,3  | 30         | 78,9 | 8        | 21,1 | 44,6          | 30,0                | 64,8                | 93,0           | 53,4                    | 135,4                   | 20       | 8,7  | 17         | 85,0 | 3        | 15,0 | 49,4          | 3,5                 | 71,9                | 77,1           | 46,8                           | 189,0                   | 0,7858   | 0,92         | 0,50         | 1,68         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,9561        |
|  | Miscellaneous                            | 18                         | 3,9  | 17         | 94,4 | 1        | 5,6  | 42,1          | 3,2                 | 49,3                | 53,0           | 42,1                    | 79,0                    | 8        | 3,5  | 7          | 87,5 | 1        | 12,5 | 55,8          | 25,6                | 62,2                | 59,7           | 25,6                           | 165,1                   | 0,3982   | 0,68         | 0,28         | 1,67         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1878        |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 238                        | 52,2 | 229        | 96,2 | 9        | 3,8  | 31,5          | 28,4                | 36,5                | 49,3           | 44,0                    | 53,1                    | 120      | 51,9 | 108        | 90,0 | 12       | 10,0 | 56,3          | 45,5                | 62,7                | 82,1           | 69,5                           | 92,9                    | <.0001   | 0,58         | 0,46         | 0,73         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0039           | <.0001        |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 217                        | 47,6 | 197        | 90,8 | 20       | 9,2  | 35,9          | 29,3                | 41,7                | 66,2           | 54,4                    | 74,7                    | 110      | 47,6 | 104        | 94,5 | 6        | 5,5  | 50,8          | 42,2                | 62,4                | 79,4           | 69,0                           | 91,1                    | 0,6969   | 0,95         | 0,75         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0525        |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 181                        | 39,7 | 172        | 95,0 | 9        | 5,0  | 31,8          | 29,3                | 38,7                | 53,2           | 47,1                    | 63,2                    | 90       | 39,0 | 80         | 88,9 | 10       | 11,1 | 55,1          | 42,9                | 62,8                | 79,9           | 69,0                           | 92,9                    | 0,0033   | 0,67         | 0,52         | 0,88         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6325           | 0,0003        |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 27,9 | 122        | 96,1 | 5        | 3,9  | 27,7          | 21,7                | 34,1                | 49,5           | 41,3                    | 54,9                    | 70       | 30,3 | 69         | 98,6 | 1        | 1,4  | 43,5          | 28,1                | 59,8                | 77,0           | 62,7                           | 91,1                    | 0,2241   | 0,83         | 0,62         | 1,12         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0095        |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97                         | 21,3 | 89         | 91,8 | 8        | 8,2  | 32,0          | 28,6                | 40,3                | 50,2           | 43,4                    | 66,3                    | 43       | 18,6 | 41         | 95,3 | 2        | 4,7  | 54,5          | 41,1                | 66,2                | 79,4           | 62,4                           | 92,6                    | 0,1765   | 0,77         | 0,53         | 1,12         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0086        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

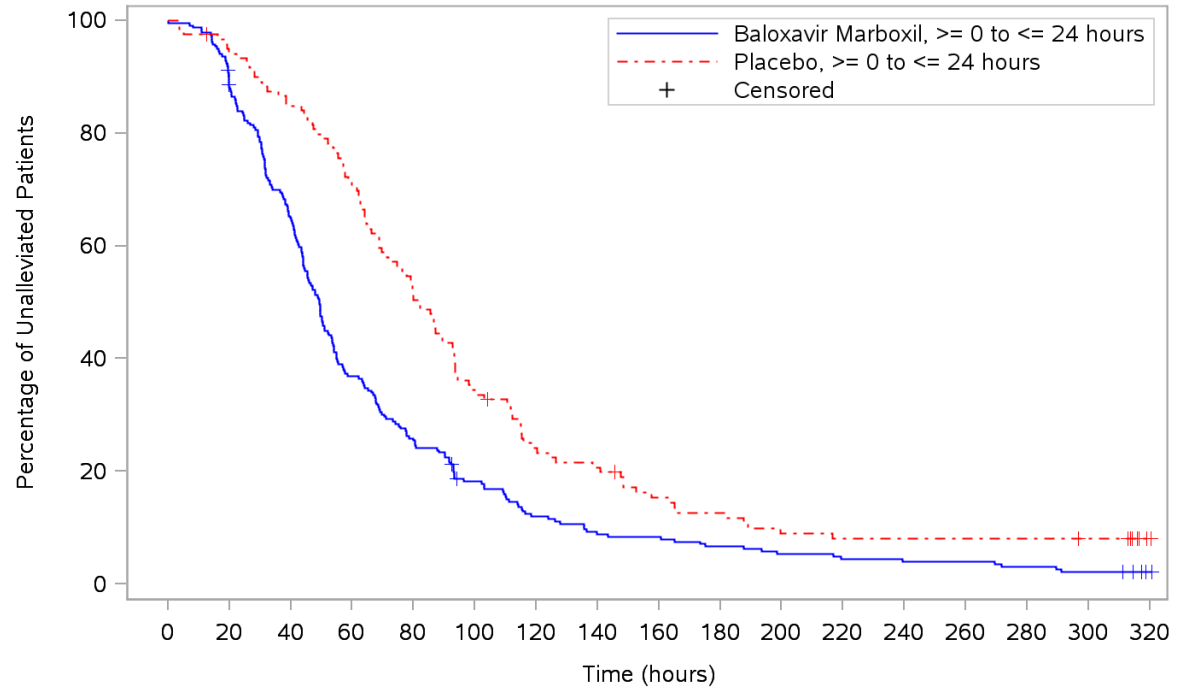
POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|                    |         | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|--------------------|---------|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|                    |         | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name               | Level   | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
|                    | Missing | 50                         | 11,0 | 43         | 86,0 | 7        | 14,0 | 54,1          | 28,4                | 61,8                | 80,4           | 61,6                    | 96,8                    | 27              | 11,7 | 22         | 81,5 | 5        | 18,5 | 75,9          | 44,6                | 82,1                | 86,5           | 79,2                    | 166,8                   | 0,3398                         | 0,78         | 0,46         | 1,30         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1434        |
| Vaccination status | Yes     | 108                        | 23,7 | 102        | 94,4 | 6        | 5,6  | 32,6          | 24,8                | 40,7                | 52,1           | 43,8                    | 67,5                    | 55              | 23,8 | 52         | 94,5 | 3        | 5,5  | 47,1          | 38,7                | 62,8                | 71,9           | 62,4                    | 93,5                    | 0,1880                         | 0,80         | 0,57         | 1,12         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6422           | 0,0145        |
|                    | No      | 347                        | 76,1 | 324        | 93,4 | 23       | 6,6  | 31,5          | 29,3                | 38,2                | 54,1           | 49,3                    | 62,1                    | 175             | 75,8 | 160        | 91,4 | 15       | 8,6  | 54,7          | 47,5                | 62,2                | 81,2           | 74,0                    | 88,6                    | 0,0009                         | 0,73         | 0,60         | 0,88         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset

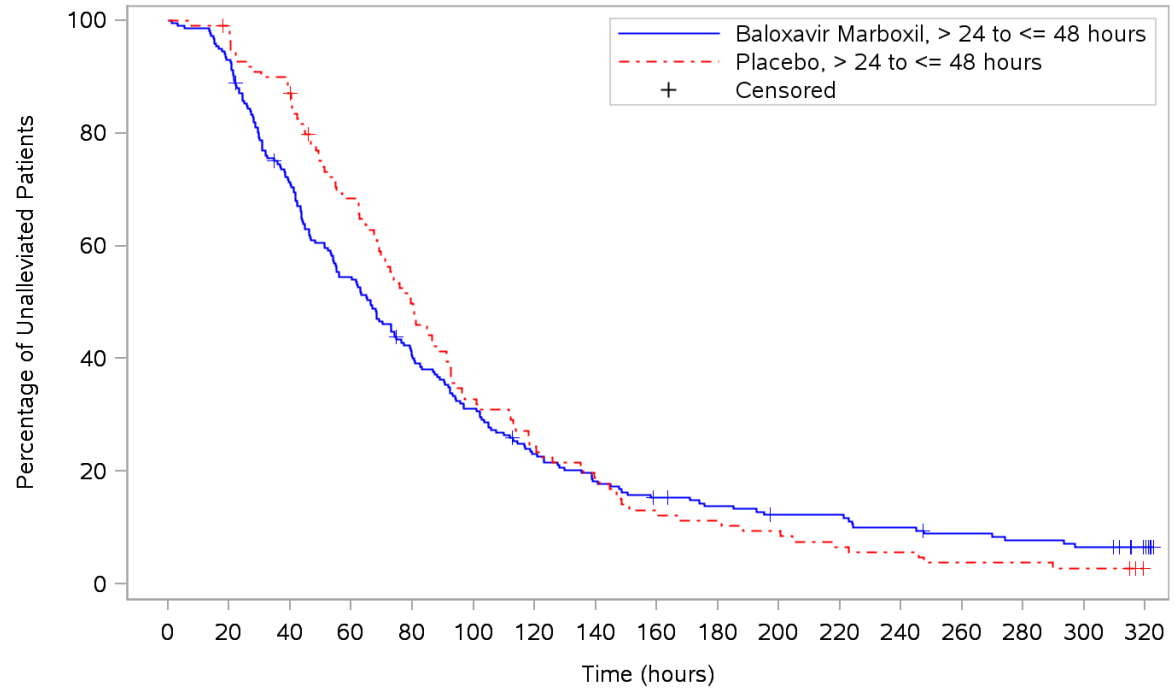


|   |  |
|---|--|
| Patients at risk                        |  |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 238 207 153 87 60 41 27 20 19 15 12 10 9 9 7 5 1 |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 120 112 101 84 60 40 28 24 17 14 10 9 9 9 9 8 1  |
| Patients censored                       |  |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 0 2 2 2 2 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 8                |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 0 1 1 1 1 1 2 2 3 3 3 3 3 3 3 4 11               |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_ALLEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:54

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset



Patients at risk

|   |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | 217 | 202 | 153 | 117 | 86 | 66 | 48 | 38 | 31 | 27 | 22 | 22 | 18 | 15 | 13 | 11 | 6  |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            | 110 | 107 | 94  | 73  | 53 | 35 | 26 | 20 | 14 | 12 | 10 | 7  | 6  | 4  | 4  | 3  | NE |
| Patients censored                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | 0   | 0   | 2   | 2   | 3  | 3  | 4  | 4  | 5  | 6  | 8  | 8  | 8  | 9  | 9  | 9  | 14 |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            | 0   | 1   | 2   | 3   | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_ALLEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 10:54







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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level         | (N=427)  |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |   | CMH Test |              |              |
|-------|--|---------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|----------|--------------|--------------|
|       |  |               | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |   |              | Relative Risk                  |                |                               |               |   |          |              |              |
|       |  |               | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason  |          | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg      | 69       | 16,2 | 24         | 34,8 | 38              | 18,1 | 35         | 92,1  | 0,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,16                     | -0,573        | Algorithm converged.  | -0,715        | -0,432       | 0,38          | Algorithm converged.  | 0,27         | 0,53                           | <.0001         |                               | 2,65          | Algorithm converged.  | 1,89     | 3,71         | <.0001       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 6        | 1,4  | 3          | 50,0 | 7               | 3,3  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |                                |                | -                             |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |          |              | 0,0404       |
|       |  | A/H3          | 368      | 86,2 | 161        | 43,8 | 176             | 83,8 | 168        | 95,5  | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 0,08                     | -0,517        | Algorithm converged.  | -0,576        | -0,458       | 0,46          | Algorithm converged.  | 0,41         | 0,52                           | <.0001         |                               | 2,18          | Algorithm converged.  | 1,93     | 2,46         | <.0001       |
|       |  | B             | 33       | 7,7  | 27         | 81,8 | 15              | 7,1  | 15         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                                |                | *                             |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |          |              | 0,0806       |
|       |  | Miscellaneous | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 3               | 1,4  | 3          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 2.1989424992 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                                |                | *                             |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 2.1989424992 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |          |              | 0,5127       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 374      | 87,6 | 164        | 43,9 | 183             | 87,1 | 175        | 95,6  | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 0,07                     | -0,518        | Algorithm converged.  | -0,576        | -0,459       | 0,46          | Algorithm converged.  | 0,41         | 0,52                           | <.0001         |                               | 2,18          | Algorithm converged.  | 1,94     | 2,46         | <.0001       |
|       |  | B             | 33       | 7,7  | 27         | 81,8 | 15              | 7,1  | 15         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                                |                | *                             |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |          |              | 0,0806       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=427)  |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |               |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |               |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Age -1                                   | < 18 years        | 56       | 13,1 | 17         | 30,4 | 23              | 11,0 | 20         | 87,0 | 0,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 0,25         | -0,566        | Algorithm converged.  | -0,749       | -0,383       | 0,35          | Algorithm converged. | 0,23                           | 0,54         | <.0001         | 0,5244                        | 2,86     | Algorithm converged. | 1,87               | 4,39         | <.0001       |               |
|       |  | >= 18 years       | 350      | 82,0 | 71         | 20,3 | 170             | 81,0 | 116        | 68,2 | 0,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 0,18         | -0,479        | Algorithm converged.  | -0,561       | -0,398       | 0,30          | Algorithm converged. | 0,24                           | 0,37         | <.0001         |                               | 3,36     | Algorithm converged. | 2,67               | 4,24         | <.0001       |               |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 71       | 16,6 | 21         | 29,6 | 30              | 14,3 | 27         | 90,0 | 0,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01                     | 0,17         | -0,604        | Algorithm converged.  | -0,755       | -0,453       | 0,33          | Algorithm converged. | 0,23                           | 0,48         | <.0001         | 0,6830                        | 3,04     | Algorithm converged. | 2,08               | 4,44         | <.0001       |               |
|       |  | >= 20 years       | 335      | 78,5 | 67         | 20,0 | 163             | 77,6 | 109        | 66,9 | 0,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 0,19         | -0,469        | Algorithm converged.  | -0,553       | -0,385       | 0,30          | Algorithm converged. | 0,24                           | 0,38         | <.0001         |                               | 3,34     | Algorithm converged. | 2,63               | 4,25         | <.0001       |               |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 130      | 30,4 | 33         | 25,4 | 58              | 27,6 | 45         | 77,6 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 0,20         | -0,522        | Algorithm converged.  | -0,653       | -0,391       | 0,33          | Algorithm converged. | 0,24                           | 0,45         | <.0001         | 0,6366                        | 3,06     | Algorithm converged. | 2,21               | 4,23         | <.0001       |               |
|       |  | >= 12             | 276      | 64,6 | 55         | 19,9 | 135             | 64,3 | 91         | 67,4 | 0,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 0,19         | -0,475        | Algorithm converged.  | -0,567       | -0,383       | 0,30          | Algorithm converged. | 0,23                           | 0,38         | <.0001         |                               | 3,38     | Algorithm converged. | 2,60               | 4,40         | <.0001       |               |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 311      | 72,8 | 70         | 22,5 | 149             | 71,0 | 111        | 74,5 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 0,16         | -0,520        | Algorithm converged.  | -0,604       | -0,436       | 0,30          | Algorithm converged. | 0,24                           | 0,38         | <.0001         | 0,7212                        | 3,31     | Algorithm converged. | 2,64               | 4,15         | <.0001       |               |
|       |  | Rest of the world | 95       | 22,2 | 18         | 18,9 | 44              | 21,0 | 25         | 56,8 | 0,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 0,39         | -0,379        | Algorithm converged.  | -0,545       | -0,212       | 0,33          | Algorithm converged. | 0,20                           | 0,54         | <.0001         |                               | 3,00     | Algorithm converged. | 1,84               | 4,89         | <.0001       |               |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 339      | 79,4 | 83         | 24,5 | 156             | 74,3 | 112        | 71,8 | 0,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 0,20         | -0,473        | Algorithm converged.  | -0,557       | -0,389       | 0,34          | Algorithm converged. | 0,28                           | 0,42         | <.0001         | 0,0060                        | 2,93     | Algorithm converged. | 2,37               | 3,62         | <.0001       |               |
|       |  | >= 80 kg          | 67       | 15,7 | 5          | 7,5  | 37              | 17,6 | 24         | 64,9 | 0,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01                     | 0,14         | -0,574        | Algorithm converged.  | -0,740       | -0,408       | 0,12          | Algorithm converged. | 0,05                           | 0,28         | <.0001         |                               | 8,69     | Algorithm converged. | 3,62               | 20,87        | <.0001       |               |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 6        | 1,4  | 0          | 0,0  | 7               | 3,3  | 5          | 71,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              | 0,0112        |
|       |  | A/H3              | 357      | 83,6 | 63         | 17,6 | 169             | 80,0 | 116        | 69,0 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 0,15         | -0,514        | Algorithm converged.  | -0,594       | -0,434       | 0,26          | Algorithm converged. | 0,20                           | 0,33         | <.0001         |                               | 3,91     | Algorithm converged. | 3,06               | 5,00         | <.0001       |               |
|       |  | B                 | 35       | 8,2  | 20         | 57,1 | 15              | 7,1  | 12         | 80,0 | 0,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 1,39         | -0,229        | Algorithm converged.  | -0,489       | 0,032        | 0,71          | Algorithm converged. | 0,49                           | 1,05         | 0,0847         |                               | 1,40     | Algorithm converged. | 0,95               | 2,05         | 0,1266       |               |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=427)  |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Day 4 | All                                      | n/a               | 114      | 26,7 | 19         | 16,7 | 57              | 27,1 | 32         | 56,1 | 0,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 0,32         | -0,395        | Algorithm converged. | -0,541       | -0,249       | 0,30          | Algorithm converged. | 0,19                           | 0,48         | <.0001         |                               | 3,37     | Algorithm converged. | 2,10               | 5,39         | <.0001       |
|       | Sex                                      | Male              | 58       | 13,6 | 12         | 20,7 | 27              | 12,9 | 14         | 51,9 | 0,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 0,65         | -0,312        | Algorithm converged. | -0,527       | -0,096       | 0,40          | Algorithm converged. | 0,21                           | 0,74         | 0,0038         | 0,1830                        | 2,51     | Algorithm converged. | 1,35               | 4,66         | 0,0039       |
|       |  | Female            | 56       | 13,1 | 7          | 12,5 | 30              | 14,3 | 18         | 60,0 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 0,28         | -0,475        | Algorithm converged. | -0,671       | -0,279       | 0,21          | Algorithm converged. | 0,10                           | 0,44         | <.0001         |                               | 4,80     | Algorithm converged. | 2,26               | 10,18        | <.0001       |
|       | Age -1                                   | < 18 years        | 22       | 5,2  | 4          | 18,2 | 9               | 4,3  | 6          | 66,7 | 0,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 0,65         | -0,485        | Algorithm converged. | -0,832       | -0,137       | 0,27          | Algorithm converged. | 0,10                           | 0,74         | 0,0108         | 0,8636                        | 3,67     | Algorithm converged. | 1,35               | 9,96         | 0,0099       |
|       |  | >= 18 years       | 92       | 21,5 | 15         | 16,3 | 48              | 22,9 | 26         | 54,2 | 0,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 0,36         | -0,379        | Algorithm converged. | -0,539       | -0,219       | 0,30          | Algorithm converged. | 0,18                           | 0,51         | <.0001         |                               | 3,32     | Algorithm converged. | 1,95               | 5,65         | <.0001       |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 27       | 6,3  | 5          | 18,5 | 13              | 6,2  | 10         | 76,9 | 0,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01                     | 0,34         | -0,584        | Algorithm converged. | -0,856       | -0,312       | 0,24          | Algorithm converged. | 0,10                           | 0,56         | 0,0010         | 0,5681                        | 4,15     | Algorithm converged. | 1,78               | 9,67         | 0,0004       |
|       |  | >= 20 years       | 87       | 20,4 | 14         | 16,1 | 44              | 21,0 | 22         | 50,0 | 0,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 0,44         | -0,339        | Algorithm converged. | -0,506       | -0,172       | 0,32          | Algorithm converged. | 0,18                           | 0,57         | <.0001         |                               | 3,11     | Algorithm converged. | 1,77               | 5,46         | <.0001       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 31       | 7,3  | 6          | 19,4 | 13              | 6,2  | 7          | 53,8 | 0,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 0,84         | -0,345        | Algorithm converged. | -0,650       | -0,040       | 0,36          | Algorithm converged. | 0,15                           | 0,86         | 0,0223         | 0,6197                        | 2,78     | Algorithm converged. | 1,16               | 6,69         | 0,0237       |
|       |  | >= 12             | 83       | 19,4 | 13         | 15,7 | 44              | 21,0 | 25         | 56,8 | 0,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 0,33         | -0,412        | Algorithm converged. | -0,577       | -0,246       | 0,28          | Algorithm converged. | 0,16                           | 0,48         | <.0001         |                               | 3,63     | Algorithm converged. | 2,07               | 6,36         | <.0001       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 62       | 14,5 | 14         | 22,6 | 36              | 17,1 | 21         | 58,3 | 0,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 0,51         | -0,358        | Algorithm converged. | -0,549       | -0,166       | 0,39          | Algorithm converged. | 0,23                           | 0,66         | 0,0005         | 0,1592                        | 2,58     | Algorithm converged. | 1,51               | 4,42         | 0,0004       |
|       |  | Rest of the world | 52       | 12,2 | 5          | 9,6  | 21              | 10,0 | 11         | 52,4 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 0,34         | -0,428        | Algorithm converged. | -0,656       | -0,200       | 0,18          | Algorithm converged. | 0,07                           | 0,46         | 0,0003         |                               | 5,45     | Algorithm converged. | 2,15               | 13,78        | <.0001       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 86       | 20,1 | 17         | 19,8 | 47              | 22,4 | 27         | 57,4 | 0,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 0,40         | -0,377        | Algorithm converged. | -0,541       | -0,212       | 0,34          | Algorithm converged. | 0,21                           | 0,56         | <.0001         |                               | 2,91     | Algorithm converged. | 1,78               | 4,75         | <.0001       |
|       |  | >= 80 kg          | 28       | 6,6  | 2          | 7,1  | 10              | 4,8  | 5          | 50,0 | 0,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01                     | 0,51         | -0,429        | Algorithm converged. | -0,753       | -0,104       | 0,14          | Algorithm converged. | 0,03                           | 0,62         | 0,0096         |                               | 7,00     | Algorithm converged. | 1,61               | 30,51        | 0,0031       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 3        | 0,7  | 1          | 33,3 | 2               | 1,0  | 1          | 50,0 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01                     | 19,56        | -0,167        | Algorithm converged. | -1,041       | 0,708        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,08                           | 5,54         | 0,7074         |                               | 1,50     | Algorithm converged. | 0,18               | 12,46        | 0,7389       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | N=427    |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |                      |              |               |                    | Relative Risk        |                                |                |                               | CMH Test      |                    |                      |              |               |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | A/H3                                     | 101      | 23,7 | 13         | 12,9 | 50              | 23,8 | 28         | 56,0 | 0,12                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 0,26          | -0,431             | Algorithm converged. | -0,584       | -0,279        | 0,23               | Algorithm converged. | 0,13                           | 0,40           | <.0001                        |               | 4,35               | Algorithm converged. | 2,48         | 7,65          | <.0001 |
|       |  | B  | 9        | 2,1  | 5          | 55,6 | 5               | 2,4  | 3          | 60,0 | 0,83                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 7,68          | -0,044             | Algorithm converged. | -0,583       | 0,494         | 0,93               | Algorithm converged. | 0,37                           | 2,33           | 0,8703                        |               | 1,08               | Algorithm converged. | 0,43         | 2,72          | 0,8767 |
|       |  | Miscellaneous                            | 1        | 0,2  | 0          | 0,0  | 0               | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                             |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 104      | 24,4 | 14         | 13,5 | 52              | 24,8 | 29         | 55,8 | 0,12                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06         | 0,27          | -0,423             | Algorithm converged. | -0,573       | -0,273        | 0,24               | Algorithm converged. | 0,14                           | 0,42           | <.0001                        |               | 4,14               | Algorithm converged. | 2,40         | 7,14          | <.0001 |
|       |  | B  | 9        | 2,1  | 5          | 55,6 | 5               | 2,4  | 3          | 60,0 | 0,83                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 7,68          | -0,044             | Algorithm converged. | -0,583       | 0,494         | 0,93               | Algorithm converged. | 0,37                           | 2,33           | 0,8703                        |               | 1,08               | Algorithm converged. | 0,43         | 2,72          | 0,8767 |
|       |  | Miscellaneous                            | 1        | 0,2  | 0          | 0,0  | 0               | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                             |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 50       | 11,7 | 10         | 20,0 | 24              | 11,4 | 19         | 79,2 | 0,07                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 0,22          | -0,592             | Algorithm converged. | -0,788       | -0,395        | 0,25               | Algorithm converged. | 0,14                           | 0,46           | <.0001                        | 0,4742        | 3,96               | Algorithm converged. | 2,19         | 7,15          | <.0001 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 64       | 15,0 | 9          | 14,1 | 33              | 15,7 | 13         | 39,4 | 0,25                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 0,68          | -0,253             | Algorithm converged. | -0,441       | -0,066        | 0,36               | Algorithm converged. | 0,17                           | 0,75           | 0,0063                        |               | 2,80               | Algorithm converged. | 1,34         | 5,86          | 0,0050 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 50       | 11,7 | 12         | 24,0 | 14              | 6,7  | 7          | 50,0 | 0,32                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 1,08          | -0,260             | Algorithm converged. | -0,547       | 0,027         | 0,48               | Algorithm converged. | 0,23                           | 0,99           | 0,0456                        | 0,3357        | 2,08               | Algorithm converged. | 1,01         | 4,28          | 0,0619 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 25       | 5,9  | 3          | 12,0 | 19              | 9,0  | 12         | 63,2 | 0,08                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 0,37          | -0,512             | Algorithm converged. | -0,763       | -0,260        | 0,19               | Algorithm converged. | 0,06                           | 0,58           | 0,0035                        |               | 5,26               | Algorithm converged. | 1,72         | 16,06         | 0,0005 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 17       | 4,0  | 3          | 17,6 | 15              | 7,1  | 8          | 53,3 | 0,19                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04         | 0,94          | -0,357             | Algorithm converged. | -0,668       | -0,046        | 0,33               | Algorithm converged. | 0,11                           | 1,03           | 0,0552                        |               | 3,02               | Algorithm converged. | 0,98         | 9,36          | 0,0368 |
|       |  | Missing                                  | 22       | 5,2  | 1          | 4,5  | 9               | 4,3  | 5          | 55,6 | 0,04                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,00         | 0,42          | -0,510             | Algorithm converged. | -0,846       | -0,174        | 0,08               | Algorithm converged. | 0,01                           | 0,61           | 0,0143                        |               | 12,22              | Algorithm converged. | 1,65         | 90,50         | 0,0013 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 27       | 6,3  | 5          | 18,5 | 13              | 6,2  | 6          | 46,2 | 0,27                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06         | 1,14          | -0,276             | Algorithm converged. | -0,584       | 0,032         | 0,40               | Algorithm converged. | 0,15                           | 1,07           | 0,0693                        | 0,5039        | 2,49               | Algorithm converged. | 0,93         | 6,68          | 0,0702 |
|       |  | No                                       | 87       | 20,4 | 14         | 16,1 | 44              | 21,0 | 26         | 59,1 | 0,13                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06         | 0,30          | -0,430             | Algorithm converged. | -0,595       | -0,265        | 0,27               | Algorithm converged. | 0,16                           | 0,47           | <.0001                        |               | 3,67               | Algorithm converged. | 2,14         | 6,30          | <.0001 |
| Day 5 | All                                      | n/a                                      | 406      | 95,1 | 55         | 13,5 | 192             | 91,4 | 57         | 29,7 | 0,37                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24         | 0,56          | -0,161             | Algorithm converged. | -0,234       | -0,089        | 0,46               | Algorithm converged. | 0,33                           | 0,63           | <.0001                        |               | 2,19               | Algorithm converged. | 1,58         | 3,04          | <.0001 |
|       | Sex                                      | Male                                     | 209      | 48,9 | 26         | 12,4 | 105             | 50,0 | 26         | 24,8 | 0,43                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24         | 0,79          | -0,123             | Algorithm converged. | -0,217       | -0,029        | 0,50               | Algorithm converged. | 0,31                           | 0,82           | 0,0059                        | 0,5602        | 1,99               | Algorithm converged. | 1,22         | 3,25          | 0,0057 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=427)  |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Female                                   | 197      | 46,1 | 29         | 14,7 | 87              | 41,4 | 31         | 35,6 | 0,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 0,56         | -0,209        | Algorithm converged. | -0,321       | -0,097       | 0,41          | Algorithm converged. | 0,27                           | 0,64         | <.0001         |                               | 2,42     | Algorithm converged. | 1,56               | 3,75         | <.0001       |
|       |      | Age -1                                   |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 18 years                               | 56       | 13,1 | 10         | 17,9 | 23              | 11,0 | 9          | 39,1 | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 1,00         | -0,213        | Algorithm converged. | -0,436       | 0,011        | 0,46          | Algorithm converged. | 0,21                           | 0,97         | 0,0427         | 0,9850                        | 2,19     | Algorithm converged. | 1,03               | 4,68         | 0,0458       |
|       |      | >= 18 years                              | 350      | 82,0 | 45         | 12,9 | 169             | 80,5 | 48         | 28,4 | 0,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 0,59         | -0,155        | Algorithm converged. | -0,232       | -0,079       | 0,45          | Algorithm converged. | 0,31                           | 0,65         | <.0001         |                               | 2,21     | Algorithm converged. | 1,54               | 3,18         | <.0001       |
|       |      | Age -2                                   |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 20 years                               | 73       | 17,1 | 12         | 16,4 | 30              | 14,3 | 11         | 36,7 | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 0,89         | -0,202        | Algorithm converged. | -0,395       | -0,010       | 0,45          | Algorithm converged. | 0,22                           | 0,90         | 0,0245         | 0,9718                        | 2,23     | Algorithm converged. | 1,11               | 4,49         | 0,0258       |
|       |      | >= 20 years                              | 333      | 78,0 | 43         | 12,9 | 162             | 77,1 | 46         | 28,4 | 0,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23                     | 0,60         | -0,155        | Algorithm converged. | -0,233       | -0,077       | 0,45          | Algorithm converged. | 0,31                           | 0,66         | <.0001         |                               | 2,20     | Algorithm converged. | 1,52               | 3,19         | <.0001       |
|       |      | Composite symptom score at baseline      |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | <= 11                                    | 128      | 30,0 | 20         | 15,6 | 59              | 28,1 | 21         | 35,6 | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 0,69         | -0,200        | Algorithm converged. | -0,337       | -0,062       | 0,44          | Algorithm converged. | 0,26                           | 0,75         | 0,0023         | 0,8663                        | 2,28     | Algorithm converged. | 1,34               | 3,87         | 0,0022       |
|       |      | >= 12                                    | 278      | 65,1 | 35         | 12,6 | 133             | 63,3 | 36         | 27,1 | 0,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23                     | 0,65         | -0,145        | Algorithm converged. | -0,230       | -0,060       | 0,47          | Algorithm converged. | 0,31                           | 0,71         | 0,0003         |                               | 2,15     | Algorithm converged. | 1,42               | 3,26         | 0,0003       |
|       |      | Geographic region                        |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Japan/Asia                               | 313      | 73,3 | 48         | 15,3 | 154             | 73,3 | 48         | 31,2 | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 0,63         | -0,158        | Algorithm converged. | -0,242       | -0,075       | 0,49          | Algorithm converged. | 0,35                           | 0,70         | <.0001         | 0,3781                        | 2,03     | Algorithm converged. | 1,43               | 2,89         | <.0001       |
|       |      | Rest of the world                        | 93       | 21,8 | 7          | 7,5  | 38              | 18,1 | 9          | 23,7 | 0,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 0,77         | -0,162        | Algorithm converged. | -0,307       | -0,016       | 0,32          | Algorithm converged. | 0,13                           | 0,79         | 0,0138         |                               | 3,15     | Algorithm converged. | 1,26               | 7,84         | 0,0107       |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 80 kg                                  | 341      | 79,9 | 50         | 14,7 | 158             | 75,2 | 47         | 29,7 | 0,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 0,64         | -0,151        | Algorithm converged. | -0,231       | -0,070       | 0,49          | Algorithm converged. | 0,35                           | 0,70         | <.0001         | 0,2225                        | 2,03     | Algorithm converged. | 1,43               | 2,88         | <.0001       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 65       | 15,2 | 5          | 7,7  | 34              | 16,2 | 10         | 29,4 | 0,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 0,65         | -0,217        | Algorithm converged. | -0,383       | -0,051       | 0,26          | Algorithm converged. | 0,10                           | 0,70         | 0,0079         |                               | 3,82     | Algorithm converged. | 1,42               | 10,29        | 0,0044       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 6        | 1,4  | 0          | 0,0  | 6               | 2,9  | 1          | 16,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H3                                     | 360      | 84,3 | 51         | 14,2 | 171             | 81,4 | 52         | 30,4 | 0,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 0,59         | -0,162        | Algorithm converged. | -0,240       | -0,085       | 0,47          | Algorithm converged. | 0,33                           | 0,65         | <.0001         |                               | 2,15     | Algorithm converged. | 1,53               | 3,02         | <.0001       |

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





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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                               | (N=427)  |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|-------|------|-------------------------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |      |                                     | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk |                                | CMH Test       |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|       |      |                                     | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |      | Female                              | 53       | 12,4 | 5          | 9,4  | 25              | 11,9 | 3          | 12,0 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 3,48         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,175       | 0,124        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,20          | 3,03                           | 0,7269         |                               |               | 1,27                 | Algorithm converged. | 0,33         | 4,91          | 0,7291 |
|       |      | Age -1                              |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|       |      | < 18 years                          | 23       | 5,4  | 4          | 17,4 | 5               | 2,4  | 0          | 0,0  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           | 0,3226        |        |
|       |      | >= 18 years                         | 74       | 17,3 | 4          | 5,4  | 43              | 20,5 | 6          | 14,0 | 0,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 1,33         | -0,085        | Algorithm converged. | -0,201       | 0,030        | 0,39          | Algorithm converged. | 0,12          | 1,30                           | 0,1239         |                               |               | 2,58                 | Algorithm converged. | 0,77         | 8,64          | 0,1124 |
|       |      | Age -2                              |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|       |      | < 20 years                          | 26       | 6,1  | 4          | 15,4 | 7               | 3,3  | 0          | 0,0  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           | 0,2757        |        |
|       |      | >= 20 years                         | 71       | 16,6 | 4          | 5,6  | 41              | 19,5 | 6          | 14,6 | 0,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 1,32         | -0,090        | Algorithm converged. | -0,211       | 0,031        | 0,38          | Algorithm converged. | 0,12          | 1,28                           | 0,1206         |                               |               | 2,60                 | Algorithm converged. | 0,78         | 8,67          | 0,1092 |
|       |      | Composite symptom score at baseline |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|       |      | <= 11                               | 25       | 5,9  | 3          | 12,0 | 14              | 6,7  | 2          | 14,3 | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 5,59         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,246       | 0,200        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,16          | 4,44                           | 0,8374         |                               |               | 1,19                 | Algorithm converged. | 0,23         | 6,29          | 0,8398 |
|       |      | >= 12                               | 72       | 16,9 | 5          | 6,9  | 34              | 16,2 | 4          | 11,8 | 0,56                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 2,23         | -0,048        | Algorithm converged. | -0,171       | 0,075        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,17          | 2,06                           | 0,4085         |                               |               | 1,69                 | Algorithm converged. | 0,49         | 5,91          | 0,4082 |
|       |      | Geographic region                   |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|       |      | Japan/Asia                          | 46       | 10,8 | 5          | 10,9 | 30              | 14,3 | 4          | 13,3 | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 3,23         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,176       | 0,127        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,24          | 2,79                           | 0,7451         |                               |               | 1,23                 | Algorithm converged. | 0,36         | 4,20          | 0,7469 |
|       |      | Rest of the world                   | 51       | 11,9 | 3          | 5,9  | 18              | 8,6  | 2          | 11,1 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 3,27         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,211       | 0,107        | 0,53          | Algorithm converged. | 0,10          | 2,92                           | 0,4651         |                               |               | 1,89                 | Algorithm converged. | 0,34         | 10,41         | 0,4652 |
|       |      | Body weight                         |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|       |      | < 80 kg                             | 73       | 17,1 | 7          | 9,6  | 39              | 18,6 | 4          | 10,3 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 3,39         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,123       | 0,110        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,29          | 3,00                           | 0,9099         |                               |               | 1,07                 | Algorithm converged. | 0,33         | 3,43          | 0,9104 |
|       |      | >= 80 kg                            | 24       | 5,6  | 1          | 4,2  | 9               | 4,3  | 2          | 22,2 | 0,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01                     | 1,94         | -0,181        | Algorithm converged. | -0,464       | 0,103        | 0,19          | Algorithm converged. | 0,02          | 1,82                           | 0,1492         |                               |               | 5,33                 | Algorithm converged. | 0,55         | 51,88         | 0,1136 |

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





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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=427)  |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |  |                          |               |                    |               |   |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                               |               |                    |              |              |               |                      |      |       |        |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--|--------------------------|---------------|--------------------|---------------|---|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------|-------|--------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    |  | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk |   |               |                    |              | Relative Risk                  |                      |                               |               | CMH Test           |              |              |               |                      |      |       |        |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |      |       |        |
|       |  | >= 12             | 277      | 64,9 | 8          | 2,9  | 136             | 64,8 | 8          | 5,9  | 0,48                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 1,30          | -0,030             |               | Algorithm converged.  | -0,074        | 0,014              | 0,49         |                                | Algorithm converged. | 0,19                          | 1,28          | 0,1457             |              | 2,04         |               | Algorithm converged. | 0,78 | 5,31  | 0,1388 |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 316      | 74,0 | 10         | 3,2  | 157             | 74,8 | 7          | 4,5  | 0,70                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 1,88          | -0,013             |               | Algorithm converged.  | -0,051        | 0,025              | 0,71         |                                | Algorithm converged. | 0,28                          | 1,83          | 0,4779             | -            | 1,41         |               | Algorithm converged. | 0,55 | 3,63  | 0,4769 |
|       |  | Rest of the world | 92       | 21,5 | 2          | 2,2  | 40              | 19,0 | 2          | 5,0  | 0,42                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 3,11          | -0,028             |               | Algorithm converged.  | -0,102        | 0,046              | 0,43         |                                | Algorithm converged. | 0,06                          | 2,98          | 0,3963             |              | 2,30         |               | Algorithm converged. | 0,34 | 15,76 | 0,3858 |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 342      | 80,1 | 10         | 2,9  | 163             | 77,6 | 9          | 5,5  | 0,52                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 1,29          | -0,026             |               | Algorithm converged.  | -0,065        | 0,013              | 0,53         |                                | Algorithm converged. | 0,22                          | 1,28          | 0,1573             | -            | 1,89         |               | Algorithm converged. | 0,78 | 4,56  | 0,1519 |
|       |  | >= 80 kg          | 66       | 15,5 | 2          | 3,0  | 34              | 16,2 | 0          | 0,0  | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                    |              |                                | Algorithm converged. | NE                            | NE            | NE                 |              | NE           |               | Algorithm converged. | NE   | NE    | 0,3076 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 6        | 1,4  | 0          | 0,0  | 7               | 3,3  | 1          | 14,3 | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |                    | 0,00         |                                | Algorithm converged. | 0,00                          | NE            | 1,0000             | -            | >999.99      |               | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,3545 |
|       |  | A/H3              | 363      | 85,0 | 11         | 3,0  | 172             | 81,9 | 8          | 4,7  | 0,64                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 1,62          | -0,016             |               | Algorithm converged.  | -0,052        | 0,020              | 0,65         |                                | Algorithm converged. | 0,27                          | 1,59          | 0,3467             |              | 1,53         |               | Algorithm converged. | 0,63 | 3,75  | 0,3445 |
|       |  | B                 | 31       | 7,3  | 0          | 0,0  | 15              | 7,1  | 0          | 0,0  | NE                             |                    |  | NE                       | NE            | NE                 |               | NE  | NE            | NE                 |              | NE                             | NE                   | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE   | NE    |        |
|       |  | Miscellaneous     | 8        | 1,9  | 1          | 12,5 | 3               | 1,4  | 0          | 0,0  | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |                    | NE           |                                | Algorithm converged. | NE                            | NE            | NE                 |              | NE           |               | Algorithm converged. | NE   | NE    | 0,5403 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 369      | 86,4 | 11         | 3,0  | 179             | 85,2 | 9          | 5,0  | 0,58                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 1,43          | -0,020             |               | Algorithm converged.  | -0,057        | 0,016              | 0,59         |                                | Algorithm converged. | 0,25                          | 1,40          | 0,2350             | -            | 1,69         |               | Algorithm converged. | 0,71 | 4,00  | 0,2312 |
|       |  | B                 | 31       | 7,3  | 0          | 0,0  | 15              | 7,1  | 0          | 0,0  | NE                             |                    |  | NE                       | NE            | NE                 |               | NE  | NE            | NE                 |              | NE                             | NE                   | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE   |       |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                             | Level                                    | (N=427)  |      |            |      | Placebo (N=210) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|----------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |                                  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |                                  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |                                  | Miscellaneous                            | 8        | 1,9  | 1          | 12,5 | 3               | 1,4  | 0          | 0,0  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               |          | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,5403        |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 218      | 51,1 | 5          | 2,3  | 106             | 50,5 | 4          | 3,8  | 0,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 2,28                     | -0,015        | Algorithm converged. | -0,056        | 0,027        | 0,61          | Algorithm converged. | 0,17                           | 2,22         | 0,4508         | -                             | 1,65     | Algorithm converged. | 0,45                 | 6,00         | 0,4476       |               |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 190      | 44,5 | 7          | 3,7  | 91              | 43,3 | 5          | 5,5  | 0,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20         | 2,13                     | -0,018        | Algorithm converged. | -0,072        | 0,036        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,22                           | 2,06         | 0,4843         |                               | 1,49     | Algorithm converged. | 0,49                 | 4,57         | 0,4833       |               |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 164      | 38,4 | 5          | 3,0  | 77              | 36,7 | 4          | 5,2  | 0,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15         | 2,20                     | -0,021        | Algorithm converged. | -0,078        | 0,035        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,16                           | 2,12         | 0,4169         | -                             | 1,70     | Algorithm converged. | 0,47                 | 6,17         | 0,4136       |               |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 116      | 27,2 | 3          | 2,6  | 61              | 29,0 | 2          | 3,3  | 0,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13         | 4,82                     | -0,007        | Algorithm converged. | -0,060        | 0,046        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,14                           | 4,59         | 0,7919         |                               | 1,27     | Algorithm converged. | 0,22                 | 7,38         | 0,7922       |               |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 87       | 20,4 | 2          | 2,3  | 40              | 19,0 | 1          | 2,5  | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 10,43                    | -0,002        | Algorithm converged. | -0,060        | 0,056        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,09                           | 9,85         | 0,9447         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,10                 | 11,65        | 0,9449       |               |
|       |                                  | Missing                                  | 41       | 9,6  | 2          | 4,9  | 19              | 9,0  | 2          | 10,5 | 0,44                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 3,36                     | -0,056        | Algorithm converged. | -0,209        | 0,096        | 0,46          | Algorithm converged. | 0,07                           | 3,05         | 0,4234         |                               | 2,16     | Algorithm converged. | 0,33                 | 14,18        | 0,4185       |               |
|       | Vaccination status               | Yes                                      | 101      | 23,7 | 4          | 4,0  | 50              | 23,8 | 2          | 4,0  | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 5,59                     | 0,000         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,066        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,19                           | 5,22         | 0,9906         | -                             | 1,01     | Algorithm converged. | 0,19                 | 5,33         | 0,9907       |               |
|       |                                  | No                                       | 307      | 71,9 | 8          | 2,6  | 147             | 70,0 | 7          | 4,8  | 0,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 1,50                     | -0,022        | Algorithm converged. | -0,060        | 0,017        | 0,55          | Algorithm converged. | 0,20                           | 1,48         | 0,2351         |                               | 1,83     | Algorithm converged. | 0,68                 | 4,94         | 0,2296       |               |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level             | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |   |   |                  |         |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|---|---|------------------|---------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |   |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
|                                     |                   | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL                                  | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
| All                                 | n/a               | 426                        | 93,4 | 424                 | 99,5  | 2        | 0,5 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 209             | 90,5 | 203                 | 97,1 | 6        | 2,9 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | <.0001                         | 0,27         | 0,21         | 0,33  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |
| Sex                                 | Male              | 218                        | 47,8 | 217                 | 99,5  | 1        | 0,5 | 24,0          | NE                  | NE                  | 36,0           | 24,0                    | 48,0                    | 110             | 47,6 | 109                 | 99,1 | 1        | 0,9 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | <.0001                         | 0,28         | 0,21         | 0,39  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2661           | <.0001  |               |
|                                     | Female            | 208                        | 45,6 | 207                 | 99,5  | 1        | 0,5 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 99              | 42,9 | 94                  | 94,9 | 5        | 5,1 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 120,0          | 96,0                    | 120,0                   | <.0001                         | 0,25         | 0,18         | 0,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |
| Age -1                              | < 18 years        | 58                         | 12,7 | 58                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 25              | 10,8 | 24                  | 96,0 | 1        | 4,0 | 96,0          | 48,0                | 96,0                | 96,0           | 168,0                   | <.0001                  | 0,22                           | 0,12         | 0,42         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7314  | <.0001           |         |               |
|                                     | >= 18 years       | 368                        | 80,7 | 366                 | 99,5  | 2        | 0,5 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 184             | 79,7 | 179                 | 97,3 | 5        | 2,7 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | <.0001                         | 0,27         | 0,22         | 0,35  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |
| Age -2                              | < 20 years        | 75                         | 16,4 | 75                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 33              | 14,3 | 32                  | 97,0 | 1        | 3,0 | 96,0          | 72,0                | 96,0                | 96,0           | 120,0                   | <.0001                  | 0,23                           | 0,13         | 0,41         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9845  | <.0001           |         |               |
|                                     | >= 20 years       | 351                        | 77,0 | 349                 | 99,4  | 2        | 0,6 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 176             | 76,2 | 171                 | 97,2 | 5        | 2,8 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | <.0001                         | 0,27         | 0,21         | 0,35  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 135                        | 29,6 | 134                 | 99,3  | 1        | 0,7 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 66              | 28,6 | 64                  | 97,0 | 2        | 3,0 | 72,0          | 72,0                | 96,0                | 120,0          | 96,0                    | 120,0                   | <.0001                         | 0,25         | 0,17         | 0,37  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9164           | <.0001  |               |
|                                     | >= 12             | 291                        | 63,8 | 290                 | 99,7  | 1        | 0,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 143             | 61,9 | 139                 | 97,2 | 4        | 2,8 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | <.0001                         | 0,26         | 0,20         | 0,35  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 329                        | 72,1 | 327                 | 99,4  | 2        | 0,6 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 164             | 71,0 | 159                 | 97,0 | 5        | 3,0 | 72,0          | 72,0                | 96,0                | 96,0           | 120,0                   | <.0001                  | 0,27                           | 0,21         | 0,34         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8106  | <.0001           |         |               |
|                                     | Rest of the world | 97                         | 21,3 | 97                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 45              | 19,5 | 44                  | 97,8 | 1        | 2,2 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 48,0                    | 96,0                    | <.0001                         | 0,25         | 0,15         | 0,42  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |
| Body weight                         | < 80 kg           | 356                        | 78,1 | 354                 | 99,4  | 2        | 0,6 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 171             | 74,0 | 166                 | 97,1 | 5        | 2,9 | 72,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 96,0                    | 120,0                   | <.0001                         | 0,28         | 0,22         | 0,36  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0283           | <.0001  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         | Placebo (N=231)         |     |                     |     |          |   |               |            |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |                         |          |          |   |   |                    |        |
|--|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|---|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|----------|---|---|--------------------|--------|
| Name                                     | Level                                    | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |   | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank<br>p-value            | Hazard Ratio            |                         |          |          | Interaction<br>Test<br>p-value (lr)           | Peto-Prentice<br>p-value                      |                    |        |
|  |  | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) |                                | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | Lower CL | Upper CL |   |   | Convergence Status |        |
| >= 80 kg                                 |  | 70                         | 15,4 | 70                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | NE                      | NE                      | 38  | 16,5                | 37  | 97,4     | 1 | 2,6           | 48,0       | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 48,0                           | 120,0                   | <.0001                  | 0,14     | 0,07     | 0,26  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                    | <.0001 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 6                          | 1,3  | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 36,0           | 24,0                    | 48,0                    | 7   | 3,0                 | 6   | 85,7     | 1 | 14,3          | 48,0       | 48,0                | 96,0                | 96,0           | 48,0                           | 120,0                   | 0,0045                  | 0,00     | 0,00     | NE  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0367             | 0,0063 |
|  | A/H3                                     | 377                        | 82,7 | 377                 | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 184 | 79,7                | 179 | 97,3     | 5 | 2,7           | 72,0       | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                             | NE                      | <.0001                  | 0,24     | 0,19     | 0,30  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                    | <.0001 |
|  | B  | 35                         | 7,7  | 34                  | 97,1  | 1        | 2,9  | 48,0          | 24,0                | 72,0                | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | 15  | 6,5                 | 15  | 100,0    | 0 | 0,0           | 72,0       | 48,0                | 120,0               | 120,0          | 48,0                           | 168,0                   | 0,0023                  | 0,24     | 0,09     | 0,63  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                    | 0,0271 |
|  | Miscellaneous                            | 8                          | 1,8  | 7                   | 87,5  | 1        | 12,5 | 48,0          | 24,0                | 96,0                | 96,0           | 24,0                    | 192,0                   | 3   | 1,3                 | 3   | 100,0    | 0 | 0,0           | 96,0       | 96,0                | 192,0               | 120,0          | 96,0                           | 192,0                   | 0,7286                  | 0,73     | 0,12     | 4,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                    | 0,4871 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 383                        | 84,0 | 383                 | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 191 | 82,7                | 185 | 96,9     | 6 | 3,1           | 72,0       | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                             | NE                      | <.0001                  | 0,24     | 0,19     | 0,30  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0250             | <.0001 |
|  | B  | 35                         | 7,7  | 34                  | 97,1  | 1        | 2,9  | 48,0          | 24,0                | 72,0                | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | 15  | 6,5                 | 15  | 100,0    | 0 | 0,0           | 72,0       | 48,0                | 120,0               | 120,0          | 48,0                           | 168,0                   | 0,0023                  | 0,24     | 0,09     | 0,63  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                    | 0,0271 |
|  | Miscellaneous                            | 8                          | 1,8  | 7                   | 87,5  | 1        | 12,5 | 48,0          | 24,0                | 96,0                | 96,0           | 24,0                    | 192,0                   | 3   | 1,3                 | 3   | 100,0    | 0 | 0,0           | 96,0       | 96,0                | 192,0               | 120,0          | 96,0                           | 192,0                   | 0,7286                  | 0,73     | 0,12     | 4,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                    | 0,4871 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 229                        | 50,2 | 227                 | 99,1  | 2        | 0,9  | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 109 | 47,2                | 107 | 98,2     | 2 | 1,8           | 72,0       | 72,0                | 96,0                | 96,0           | 120,0                          | <.0001                  | 0,29                    | 0,22     | 0,40     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3852  | <.0001             |        |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 197                        | 43,2 | 197                 | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 100 | 43,3                | 96  | 96,0     | 4 | 4,0           | 72,0       | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 120,0                          | <.0001                  | 0,24                    | 0,17     | 0,33     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001             |        |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 171                        | 37,5 | 171                 | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 80  | 34,6                | 78  | 97,5     | 2 | 2,5           | 72,0       | 72,0                | 96,0                | 96,0           | 120,0                          | <.0001                  | 0,24                    | 0,17     | 0,35     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6074  | <.0001             |        |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 121                        | 26,5 | 121                 | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 63  | 27,3                | 62  | 98,4     | 1 | 1,6           | 48,0       | 48,0                | 96,0                | 96,0           | 120,0                          | <.0001                  | 0,35                    | 0,24     | 0,52     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001             |        |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 89                         | 19,5 | 88                  | 98,9  | 1        | 1,1  | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 41  | 17,7                | 41  | 100,0    | 0 | 0,0           | 72,0       | 48,0                | 96,0                | 96,0           | 120,0                          | <.0001                  | 0,18                    | 0,10     | 0,32     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001             |        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

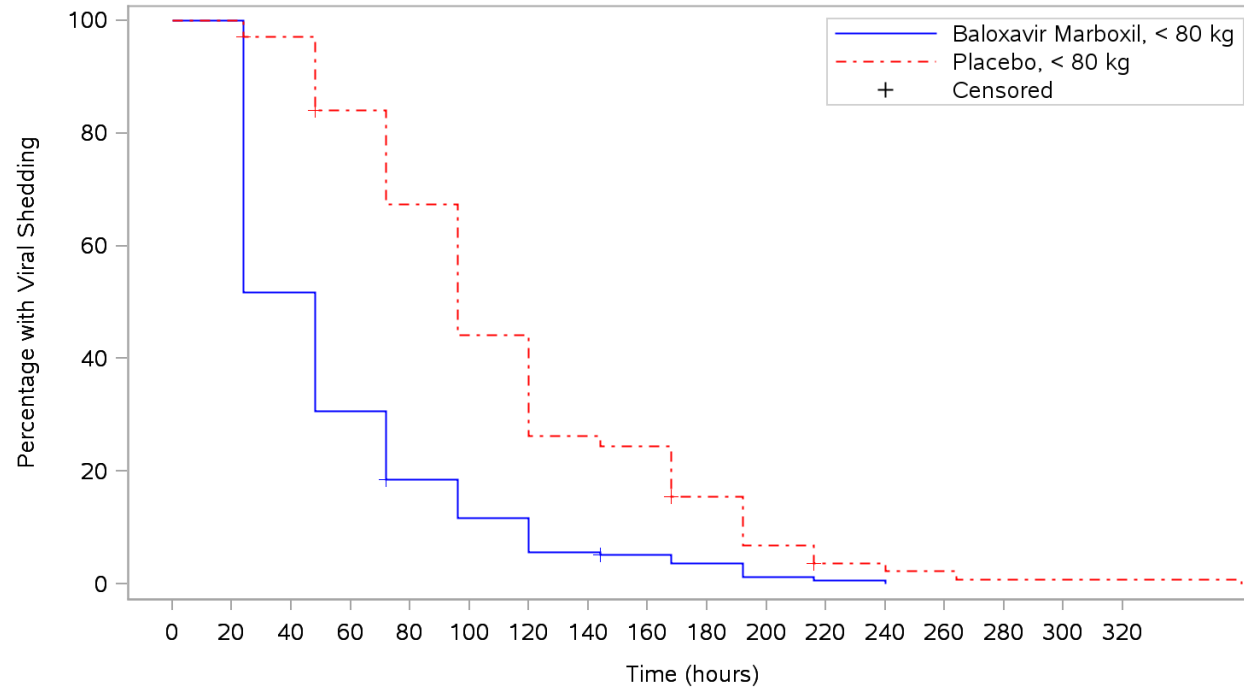
|                    |         | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |         |               |
|--------------------|---------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
| Name               | Level   | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
|                    |         | n                          | %    | n                   | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
|                    | Missing | 45                         | 9,9  | 44                  | 97,8 | 1        | 2,2 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 25              | 10,8 | 22                  | 88,0 | 3        | 12,0 | 48,0          | 24,0                | 96,0                | 96,0           | 48,0                    | 120,0                   | <.0001                         | 0,21         | 0,10         | 0,43         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |
| Vaccination status | Yes     | 104                        | 22,8 | 103                 | 99,0 | 1        | 1,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 52              | 22,5 | 51                  | 98,1 | 1        | 1,9  | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 120,0                   | <.0001                         | 0,30         | 0,20         | 0,47         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9819           | <.0001  |               |
|                    | No      | 322                        | 70,6 | 321                 | 99,7 | 1        | 0,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 157             | 68,0 | 152                 | 96,8 | 5        | 3,2  | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | <.0001                         | 0,25         | 0,20         | 0,33         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Body weight

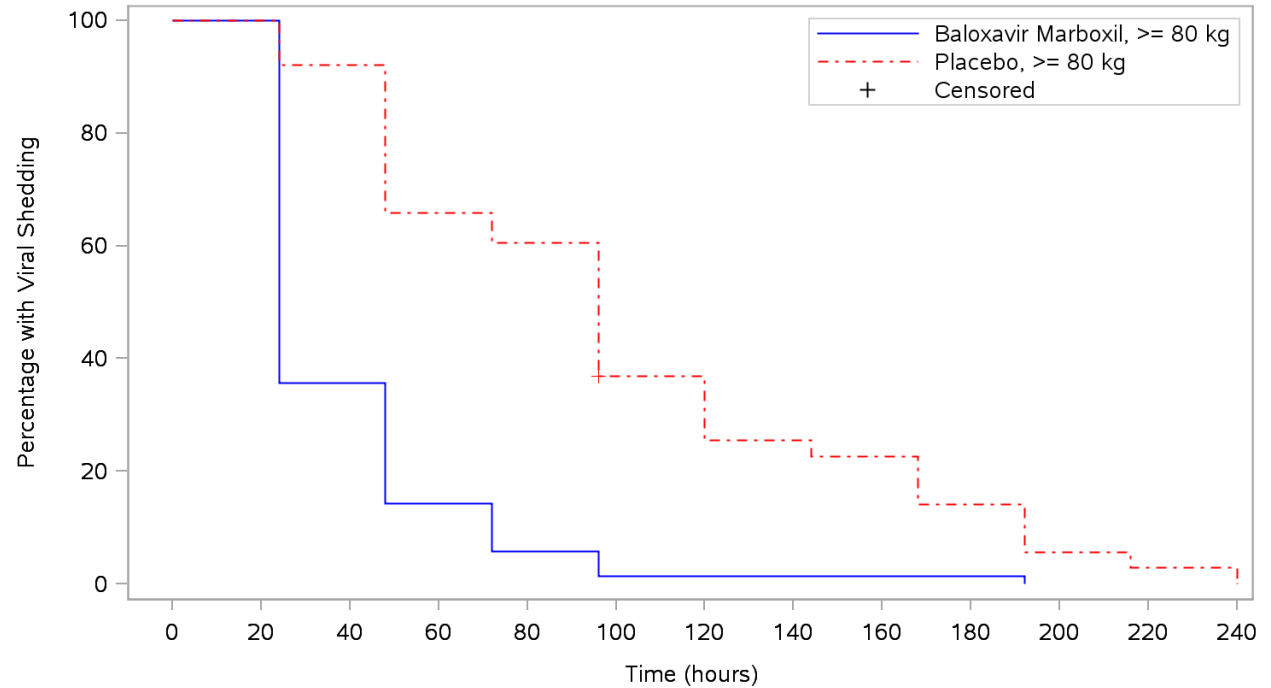


|                             |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|
| Patients at risk            |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, < 80 kg | 356 | 356 | 184 | 109 | 65  | 41 | 41 | 20 | 17 | 12 | 4  | 2 | 2 | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, < 80 kg            | 171 | 171 | 165 | 141 | 113 | 74 | 74 | 44 | 41 | 25 | 11 | 5 | 5 | 3  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored           |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, < 80 kg | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2 | 2 | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, < 80 kg            | 0   | 0   | 1   | 3   | 3   | 3  | 3  | 3  | 3  | 4  | 4  | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Body weight

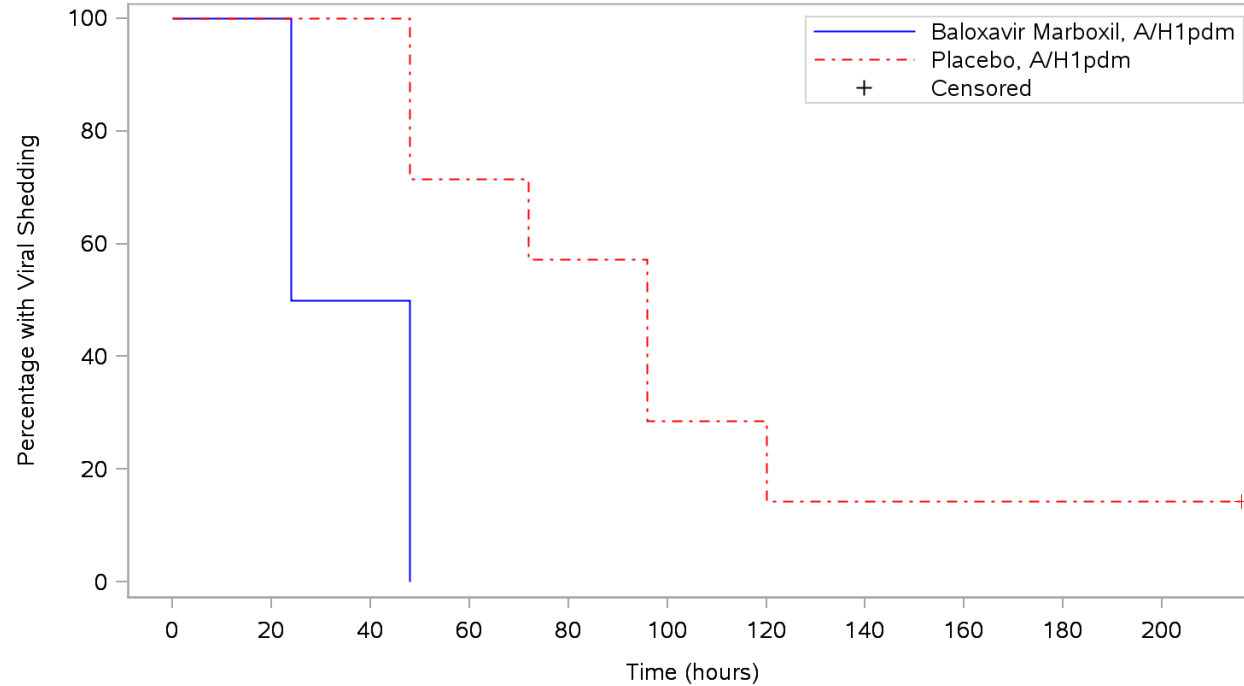


| Patients at risk             |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|
| Baloxavir Marboxil, >= 80 kg | 70 | 70 | 25 | 10 | 4  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | NE | NE | NE |
| Placebo, >= 80 kg            | 38 | 38 | 35 | 25 | 23 | 13 | 13 | 9 | 8 | 5 | 2  | 1  | 1  |
| Patients censored            |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 80 kg | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | NE | NE | NE |
| Placebo, >= 80 kg            | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

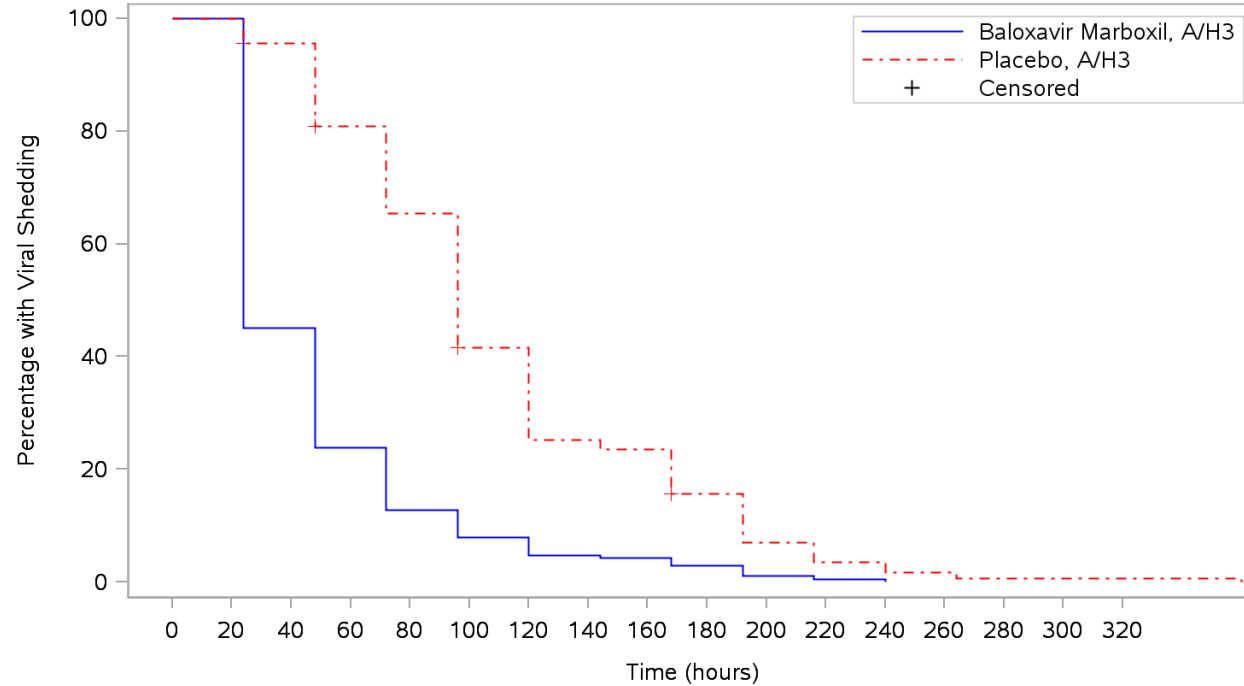


|                             |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk            |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 6 | 6 | 3 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A/H1pdm            | 7 | 7 | 7 | 5  | 4  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored           |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 0 | 0 | 0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A/H1pdm            | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

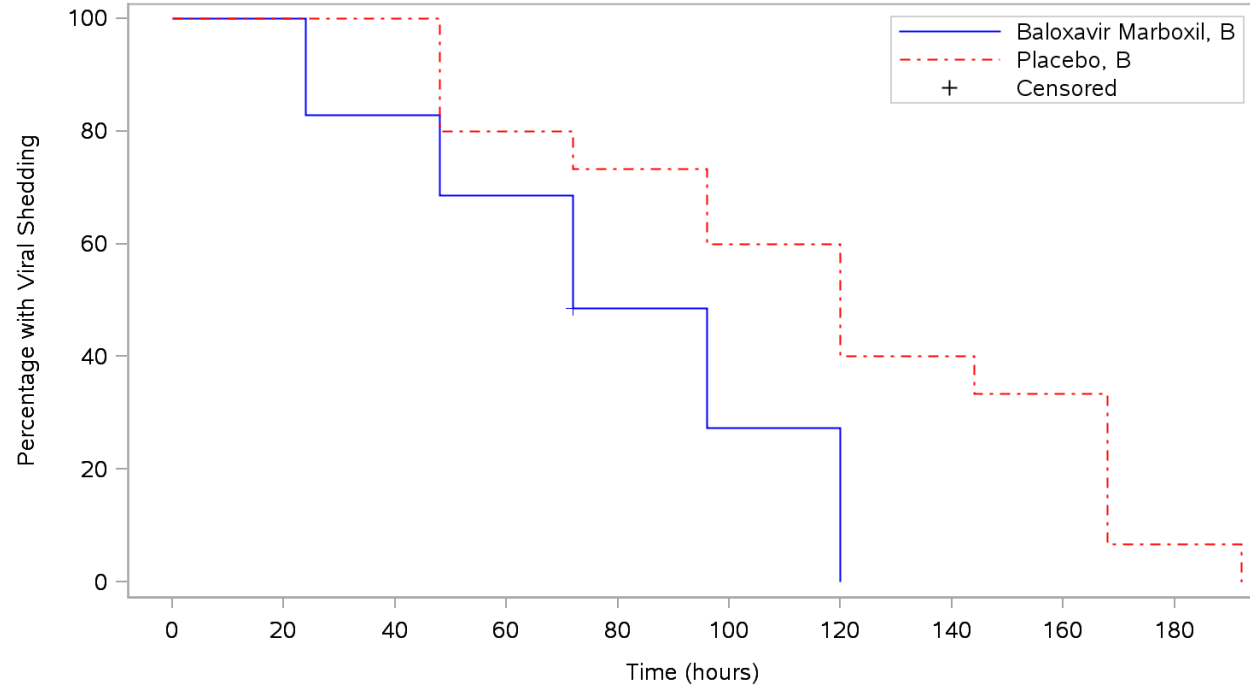


|                          |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|
| Patients at risk         |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 377 | 377 | 170 | 90  | 48  | 30 | 30 | 18 | 16 | 11 | 4  | 2 | 2 | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A/H3            | 184 | 184 | 175 | 146 | 118 | 74 | 74 | 45 | 42 | 27 | 12 | 6 | 6 | 3  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored        |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A/H3            | 0   | 0   | 1   | 3   | 3   | 4  | 4  | 4  | 4  | 5  | 5  | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

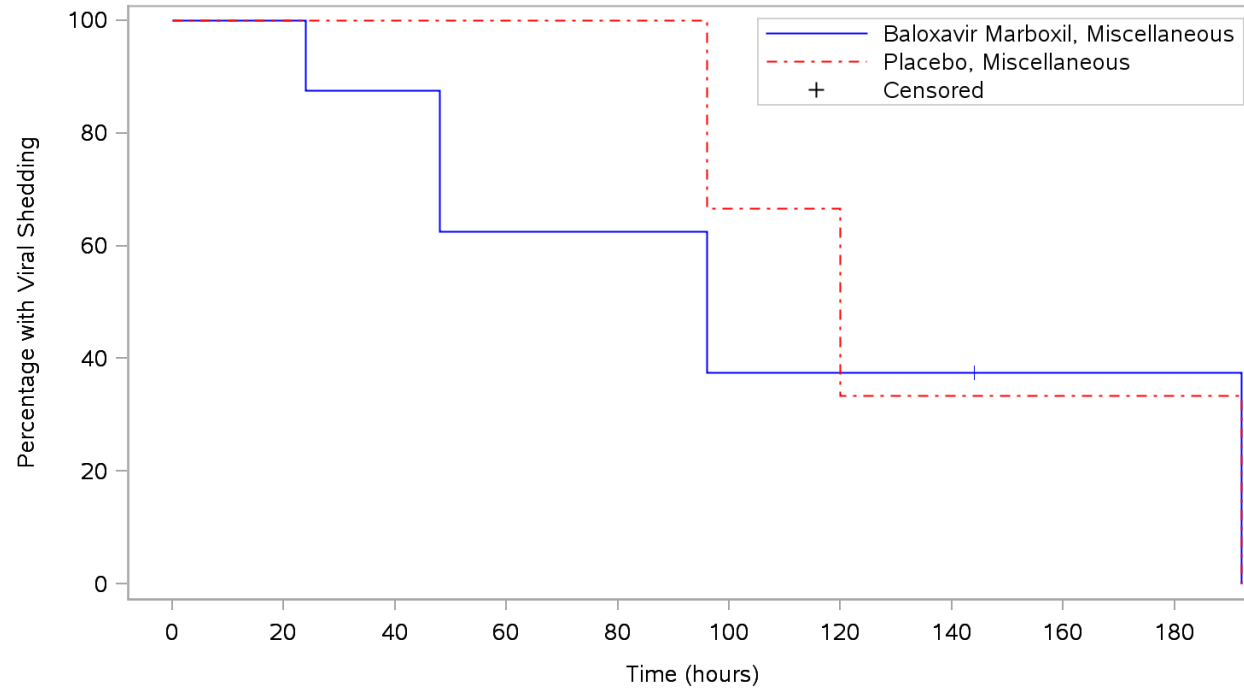


|                       |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |
|-----------------------|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|
| Patients at risk      |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 35 | 35 | 29 | 24 | 16 | 9 | 9 | NE | NE | NE |
| Placebo, B            | 15 | 15 | 15 | 12 | 11 | 9 | 9 | 6  | 5  | 1  |
| Patients censored     |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1 | 1 | NE | NE | NE |
| Placebo, B            | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

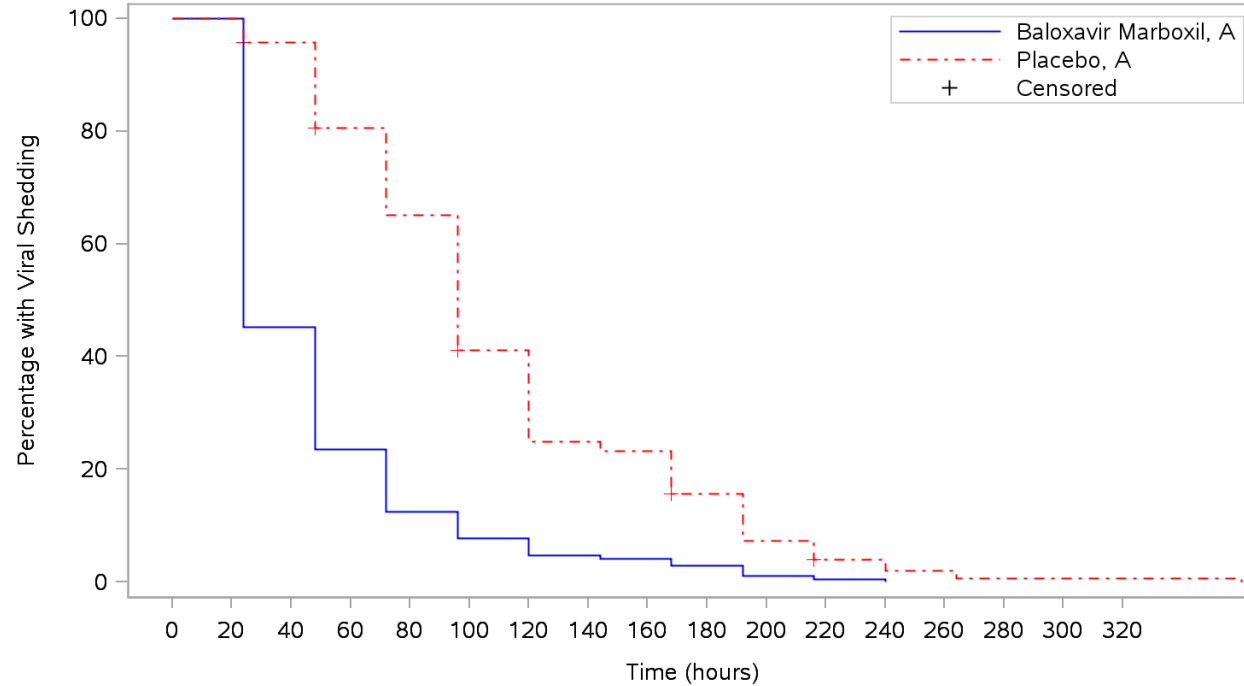


| Patients at risk                  |   | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
|-----------------------------------|---|---|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 8 | 8 | 7  | 5  | 5  | 3  | 3   | 3   | 2   | 2   |     |
| Placebo, Miscellaneous            | 3 | 3 | 3  | 3  | 3  | 2  | 2   | 1   | 1   | 1   |     |
| Patients censored                 |   |   |    |    |    |    |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1   | 1   |     |
| Placebo, Miscellaneous            | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2

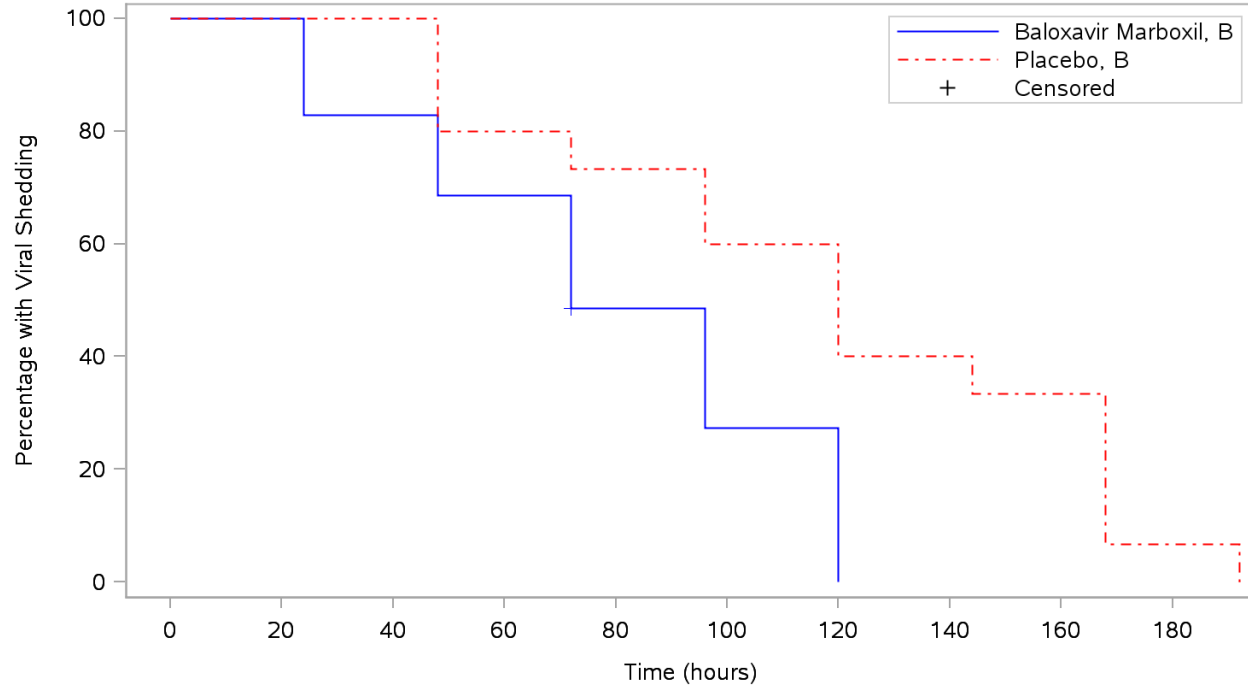


|                       |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A | 383 | 383 | 173 | 90  | 48  | 30 | 30 | 18 | 16 | 11 | 4  | 2 | 2 | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A            | 191 | 191 | 182 | 151 | 122 | 76 | 76 | 46 | 43 | 28 | 13 | 6 | 6 | 3  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A            | 0   | 0   | 1   | 3   | 3   | 4  | 4  | 4  | 4  | 5  | 5  | 6 | 6 | 6  | 6  | 6  | 6  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2



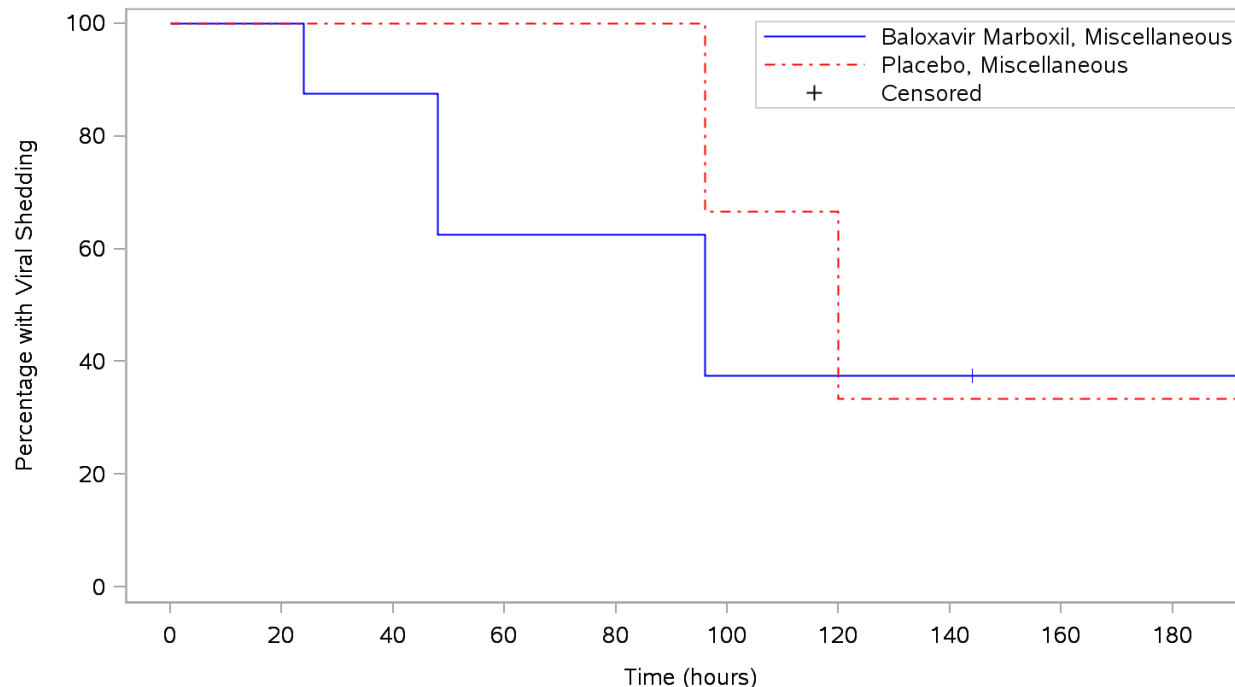
|                       |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |
|-----------------------|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|
| Patients at risk      |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 35 | 35 | 29 | 24 | 16 | 9 | 9 | NE | NE | NE |
| Placebo, B            | 15 | 15 | 15 | 12 | 11 | 9 | 9 | 6  | 5  | 1  |
| Patients censored     |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1 | 1 | NE | NE | NE |
| Placebo, B            | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2



| Patients at risk                  |   | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 |
|-----------------------------------|---|---|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 8 | 8 | 7  | 5  | 5  | 3  | 3   | 3   | 2   | 2   |     |
| Placebo, Miscellaneous            | 3 | 3 | 3  | 3  | 3  | 2  | 2   | 1   | 1   | 1   |     |
| Patients censored                 |   |   |    |    |    |    |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1   | 1   |     |
| Placebo, Miscellaneous            | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..91686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:07

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level             | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |            |      |          |       |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |   |   |                  |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|------------|------|----------|-------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|---|---|------------------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | with Event |      | Censored |       | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       | Hazard Ratio |              |   |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
|                                     |                   | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n          | %    | n        | %     | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL                                  | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
| All                                 | n/a               | 455                        | 99,8 | 209        | 45,9 | 246      | 54,1 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 240,0                   | 230                     | 99,6            | 84   | 36,5       | 146  | 63,5     | 192,0 | 192,0         | 216,0               | 240,0               | 240,0          | 336,0                   | 0,0064                  | 0,69                           | 0,53         | 0,90         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0034           |               |
| Sex                                 | Male              | 232                        | 50,9 | 102        | 44,0 | 130      | 56,0 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 240,0                   | 119                     | 51,5            | 41   | 34,5       | 78   | 65,5     | 192,0 | 192,0         | 216,0               | 312,0               | 240,0          | 360,0                   | 0,0324                  | 0,65                           | 0,44         | 0,97         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8265  | 0,0451           |               |
|                                     | Female            | 223                        | 48,9 | 107        | 48,0 | 116      | 52,0 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 111             | 48,1 | 43         | 38,7 | 68       | 61,3  | 192,0         | 168,0               | 216,0               | 240,0          | 264,0                   | 0,0703                  | 0,71                           | 0,49         | 1,03         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0303           |               |
| Age -1                              | < 18 years        | 63                         | 13,8 | 22         | 34,9 | 41       | 65,1 | 192,0         | 144,0               | 216,0               | 240,0          | 216,0                   | 360,0                   | 27              | 11,7 | 7          | 25,9 | 20       | 74,1  | 216,0         | 120,0               | 312,0               | 312,0          | 216,0                   | 456,0                   | 0,4104                         | 0,68         | 0,27         | 1,72  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7999           | 0,4629        |
|                                     | >= 18 years       | 392                        | 86,0 | 187        | 47,7 | 205      | 52,3 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 203             | 87,9 | 77         | 37,9 | 126      | 62,1  | 192,0         | 192,0               | 216,0               | 240,0          | 240,0                   | 336,0                   | 0,0062                         | 0,67         | 0,51         | 0,89  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0035        |
| Age -2                              | < 20 years        | 80                         | 17,5 | 28         | 35,0 | 52       | 65,0 | 192,0         | 168,0               | 216,0               | 240,0          | 216,0                   | 360,0                   | 38              | 16,5 | 14         | 36,8 | 24       | 63,2  | 192,0         | 120,0               | 312,0               | 312,0          | 216,0                   | 360,0                   | 0,6542                         | 0,85         | 0,42         | 1,73  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3010           | 0,7322        |
|                                     | >= 20 years       | 375                        | 82,2 | 181        | 48,3 | 194      | 51,7 | 168,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 192             | 83,1 | 70         | 36,5 | 122      | 63,5  | 192,0         | 192,0               | 216,0               | 240,0          | 240,0                   | 336,0                   | 0,0037                         | 0,65         | 0,48         | 0,87  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0021        |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 144                        | 31,6 | 67         | 46,5 | 77       | 53,5 | 192,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 72              | 31,2 | 21         | 29,2 | 51       | 70,8  | 240,0         | 168,0               | 240,0               | 264,0          | 240,0                   | 336,0                   | 0,0832                         | 0,64         | 0,38         | 1,07  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6393           | 0,0418        |
|                                     | >= 12             | 311                        | 68,2 | 142        | 45,7 | 169      | 54,3 | 168,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 158             | 68,4 | 63         | 39,9 | 95       | 60,1  | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 240,0                   | 336,0                   | 0,0427                         | 0,72         | 0,52         | 0,99  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0310        |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 343                        | 75,2 | 128        | 37,3 | 215      | 62,7 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 240,0                   | 174             | 75,3 | 45         | 25,9 | 129      | 74,1  | 216,0         | 192,0               | 240,0               | 240,0          | 240,0                   | 360,0                   | 0,0057                         | 0,61         | 0,42         | 0,87  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4666           | 0,0044        |
|                                     | Rest of the world | 112                        | 24,6 | 81         | 72,3 | 31       | 27,7 | 96,0          | 72,0                | 120,0               | 192,0          | 144,0                   | 192,0                   | 56              | 24,2 | 39         | 69,6 | 17       | 30,4  | 120,0         | 96,0                | 192,0               | 192,0          | 312,0                   | 0,2858                  | 0,79                           | 0,52         | 1,22         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,2338           |               |
| Body weight                         | < 80 kg           | 376                        | 82,5 | 157        | 41,8 | 219      | 58,2 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 240,0                   | 189             | 81,8 | 62         | 32,8 | 127      | 67,2  | 192,0         | 192,0               | 216,0               | 240,0          | 240,0                   | 312,0                   | 0,0281                         | 0,71         | 0,52         | 0,96  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4027           | 0,0195        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         | Placebo (N=231)         |     |            |    |          |     |               |            |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |         |              |              |                  |   |              |         |
|--|--|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|------------|----|----------|-----|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|---------|--------------|--------------|------------------|---|--------------|---------|
|  |  | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | with Event |    | Censored |     | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank                       | Hazard Ratio            |         |              |              | Interaction Test | Peto-Prentice                                 |              |         |
| Name                                     | Level                                    | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %          | n  | %        | n   | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median        | 95% Upper CL for Median | p-value | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL     | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |
|  | >= 80 kg                                 | 79                         | 17,3 | 52         | 65,8 | 27       | 34,2 | 96,0          | 72,0                | 120,0               | 192,0          | 168,0                   | 192,0                   | 41  | 17,7       | 22 | 53,7     | 19  | 46,3          | 168,0      | 72,0                | 192,0               | 240,0          | 192,0                          | 336,0                   | 0,0532  | 0,58         | 0,33         | 1,01             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0548  |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7                          | 1,5  | 6          | 85,7 | 1        | 14,3 | 120,0         | 96,0                | 192,0               | 192,0          | 96,0                    | 456,0                   | 7   | 3,0        | 4  | 57,1     | 3   | 42,9          | 96,0       | 48,0                | 216,0               | 216,0          | 48,0                           | NE                      | 0,4662  | 0,59         | 0,14         | 2,48             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3802       | 0,6396  |
|  | A/H3                                     | 393                        | 86,2 | 174        | 44,3 | 219      | 55,7 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                   | 240,0                   | 195 | 84,4       | 63 | 32,3     | 132 | 67,7          | 192,0      | 192,0               | 240,0               | 264,0          | 240,0                          | 336,0                   | 0,0017  | 0,61         | 0,45         | 0,83             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0007  |
|  | B  | 37                         | 8,1  | 20         | 54,1 | 17       | 45,9 | 192,0         | 96,0                | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 336,0                   | 20  | 8,7        | 13 | 65,0     | 7   | 35,0          | 144,0      | 24,0                | 192,0               | 240,0          | 120,0                          | 240,0                   | 0,4817  | 1,33         | 0,60         | 2,94             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5506  |
|  | Miscellaneous                            | 18                         | 3,9  | 9          | 50,0 | 9        | 50,0 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | NE             | 24,0                    | NE                      | 8   | 3,5        | 4  | 50,0     | 4   | 50,0          | 36,0       | 24,0                | NE                  | NE             | 24,0                           | NE                      | 0,8793  | 0,90         | 0,24         | 3,43             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8089  |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 400                        | 87,7 | 180        | 45,0 | 220      | 55,0 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                   | 240,0                   | 202 | 87,4       | 67 | 33,2     | 135 | 66,8          | 192,0      | 192,0               | 216,0               | 264,0          | 240,0                          | 336,0                   | 0,0018  | 0,62         | 0,46         | 0,84             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2329       | 0,0010  |
|  | B  | 37                         | 8,1  | 20         | 54,1 | 17       | 45,9 | 192,0         | 96,0                | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 336,0                   | 20  | 8,7        | 13 | 65,0     | 7   | 35,0          | 144,0      | 24,0                | 192,0               | 240,0          | 120,0                          | 240,0                   | 0,4817  | 1,33         | 0,60         | 2,94             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5506  |
|  | Miscellaneous                            | 18                         | 3,9  | 9          | 50,0 | 9        | 50,0 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | NE             | 24,0                    | NE                      | 8   | 3,5        | 4  | 50,0     | 4   | 50,0          | 36,0       | 24,0                | NE                  | NE             | 24,0                           | NE                      | 0,8793  | 0,90         | 0,24         | 3,43             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8089  |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 238                        | 52,2 | 104        | 43,7 | 134      | 56,3 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 120 | 51,9       | 33 | 27,5     | 87  | 72,5          | 240,0      | 192,0               | 240,0               | 312,0          | 240,0                          | 504,0                   | 0,0008  | 0,49         | 0,32         | 0,75             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0369       | 0,0014  |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 217                        | 47,6 | 105        | 48,4 | 112      | 51,6 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 264,0                   | 110 | 47,6       | 51 | 46,4     | 59  | 53,6          | 192,0      | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                          | 264,0                   | 0,5133  | 0,89         | 0,62         | 1,27             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2743  |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 181                        | 39,7 | 77         | 42,5 | 104      | 57,5 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                   | 240,0                   | 89  | 38,5       | 30 | 33,7     | 59  | 66,3          | 192,0      | 168,0               | 240,0               | 312,0          | 240,0                          | 336,0                   | 0,0411  | 0,63         | 0,40         | 0,98             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7717       | 0,0484  |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 127                        | 27,9 | 58         | 45,7 | 69       | 54,3 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                   | 240,0                   | 70  | 30,3       | 29 | 41,4     | 41  | 58,6          | 192,0      | 168,0               | 216,0               | 240,0          | 216,0                          | 336,0                   | 0,3164  | 0,78         | 0,49         | 1,26             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0980  |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97                         | 21,3 | 42         | 43,3 | 55       | 56,7 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 264,0          | 192,0                   | 336,0                   | 43  | 18,6       | 14 | 32,6     | 29  | 67,4          | 216,0      | 120,0               | 240,0               | 240,0          | 240,0                          | 336,0                   | 0,5792  | 0,83         | 0,43         | 1,60             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4503  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

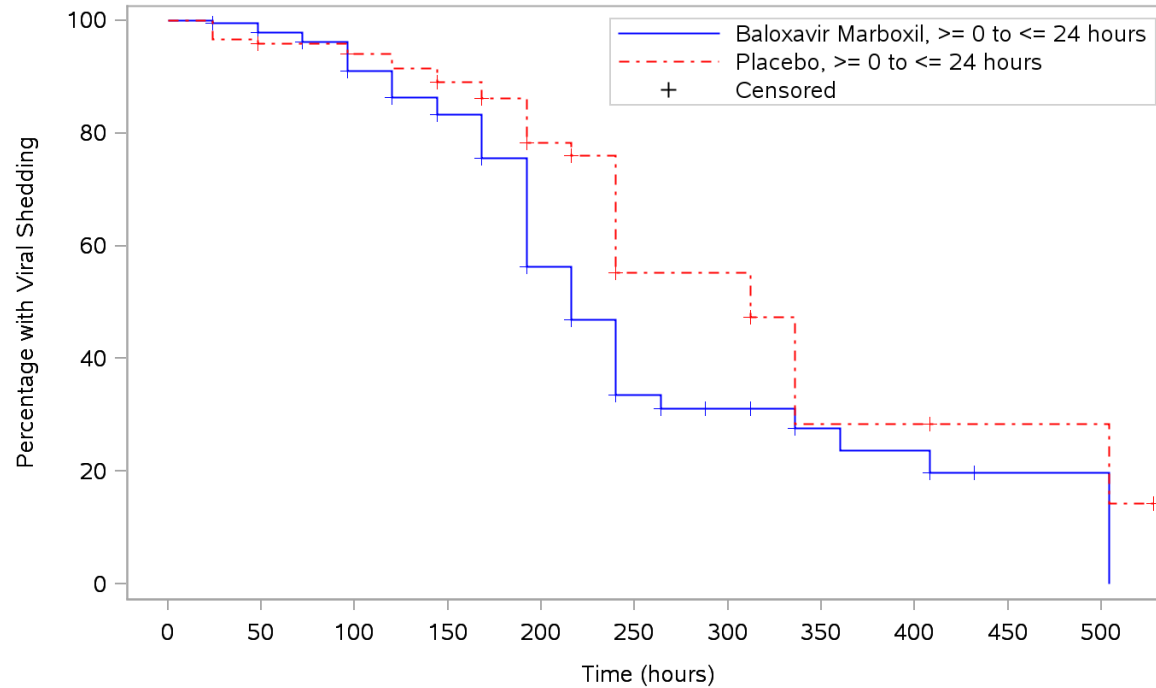
POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|                    |         | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         | Placebo (N=231)         |          |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |          |              |              |              |   |                  |               |
|--------------------|---------|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|                    |         | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                                |                         | log-rank | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name               | Level   | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n        | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median        | 95% Upper CL for Median | p-value  | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
|                    | Missing | 50                         | 11,0 | 32         | 64,0 | 18       | 36,0 | 120,0         | 96,0                | 168,0               | 192,0          | 168,0                   | 216,0                   | 28       | 12,1 | 11         | 39,3 | 17       | 60,7 | 168,0         | 48,0                | 240,0               | 240,0          | 192,0                          | 360,0                   | 0,1604   | 0,59         | 0,28         | 1,24         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,3032        |
| Vaccination status | Yes     | 108                        | 23,7 | 49         | 45,4 | 59       | 54,6 | 168,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 54       | 23,4 | 16         | 29,6 | 38       | 70,4 | 216,0         | 192,0               | 240,0               | 240,0          | 240,0                          | 360,0                   | 0,0400   | 0,54         | 0,30         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3416           | 0,0226        |
|                    | No      | 347                        | 76,1 | 160        | 46,1 | 187      | 53,9 | 168,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                   | 240,0                   | 176      | 76,2 | 68         | 38,6 | 108      | 61,4 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 240,0                          | 312,0                   | 0,0545   | 0,74         | 0,55         | 1,01         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0363        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset

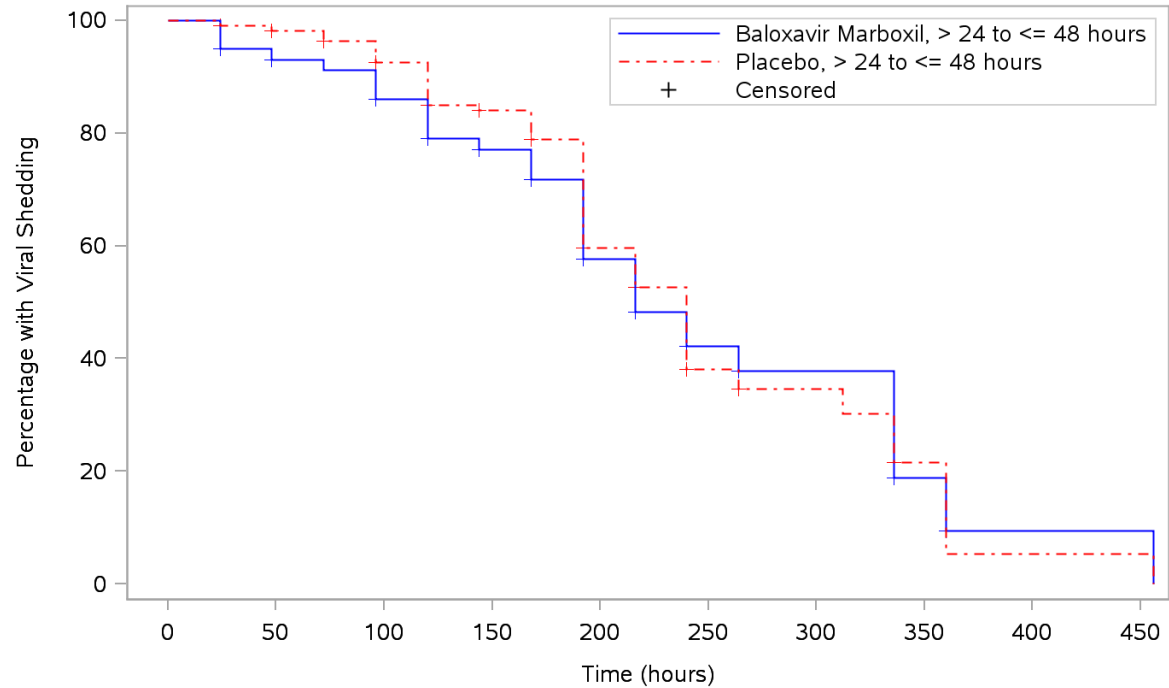


| Patients at risk                        |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 238 231 212 161 42 14 10 7 6 2 2     |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 120 113 110 94 34 7 7 3 3 2 2        |
| Patients censored                       |                                      |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 0 2 5 38 113 126 129 131 131 134 134 |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 0 2 3 13 64 84 84 85 85 86 86        |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..6/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:04

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset



Patients at risk  
 Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours  
 Placebo, > 24 to <= 48 hours  
 Patients censored  
 Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours  
 Placebo, > 24 to <= 48 hours

|   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|   | 0   | 50  | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | 217 | 200 | 183 | 142 | 55  | 19  | 14  | 4   | 1   | 1   |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            | 110 | 106 | 98  | 82  | 26  | 11  | 8   | 4   | 1   | 1   |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | 0   | 2   | 4   | 26  | 82  | 105 | 108 | 111 | 112 | 112 |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            | 0   | 2   | 4   | 11  | 49  | 56  | 58  | 59  | 59  | 59  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..6/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:04

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                     | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |  |               |                    |                      |                      |               |        |        |
|----------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|--|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------|--------|--------|
|          |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |                      |              |               |                    |                      | Relative Risk                  |                |  |               |                    | CMH Test             |                      |               |        |        |
|          |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         | p-value (cmh) |        |        |
| 12 Hours | All                                      | n/a               | 373      | 81,8 | 36         | 9,7  | 197             | 85,3 | 16         | 8,1  | 1,21                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 2,24          | 0,015              | Algorithm converged. | -0,033       | 0,064         | 1,19               | Algorithm converged. | 0,68                           | 2,09           | 0,5480                                     |               | 0,84               | Algorithm converged. | 0,48                 | 1,48          | 0,5467 |        |
|          | Sex                                      | Male              | 196      | 43,0 | 23         | 11,7 | 98              | 42,4 | 9          | 9,2  | 1,31                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58         | 2,96          | 0,026              | Algorithm converged. | -0,047       | 0,098         | 1,28               | Algorithm converged. | 0,61                           | 2,66           | 0,5113                                     | 0,7242        | 0,78               | Algorithm converged. | 0,38                 | 1,63          | 0,5086 |        |
|          |  | Female            | 177      | 38,8 | 13         | 7,3  | 99              | 42,9 | 7          | 7,1  | 1,04                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40         | 2,70          | 0,003              | Algorithm converged. | -0,061       | 0,066         | 1,04               | Algorithm converged. | 0,43                           | 2,52           | 0,9329                                     |               | 0,96               | Algorithm converged. | 0,40                 | 2,33          | 0,9330 |        |
|          | Age -1                                   | < 18 years        | 50       | 11,0 | 6          | 12,0 | 23              | 10,0 | 3          | 13,0 | 0,91                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 4,01          | -0,010             | Algorithm converged. | -0,175       | 0,154         | 0,92               | Algorithm converged. | 0,25                           | 3,36           | 0,8996                                     |               | -                  | 1,09                 | Algorithm converged. | 0,30          | 3,97   | 0,9004 |
|          |  | >= 18 years       | 323      | 70,8 | 30         | 9,3  | 174             | 75,3 | 13         | 7,5  | 1,27                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 2,50          | 0,018              | Algorithm converged. | -0,032       | 0,068         | 1,24               | Algorithm converged. | 0,67                           | 2,32           | 0,4943                                     |               | 0,80               | Algorithm converged. | 0,43                 | 1,50          | 0,4924 |        |
|          | Age -2                                   | < 20 years        | 63       | 13,8 | 9          | 14,3 | 32              | 13,9 | 4          | 12,5 | 1,17                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33         | 4,13          | 0,018              | Algorithm converged. | -0,126       | 0,161         | 1,14               | Algorithm converged. | 0,38                           | 3,43           | 0,8116                                     | 0,9429        | 0,88               | Algorithm converged. | 0,29                 | 2,62          | 0,8118 |        |
|          |  | >= 20 years       | 310      | 68,0 | 27         | 8,7  | 165             | 71,4 | 12         | 7,3  | 1,22                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 2,47          | 0,014              | Algorithm converged. | -0,036       | 0,065         | 1,20               | Algorithm converged. | 0,62                           | 2,30           | 0,5885                                     |               | 0,84               | Algorithm converged. | 0,43                 | 1,60          | 0,5874 |        |
|          | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 121      | 26,5 | 21         | 17,4 | 61              | 26,4 | 12         | 19,7 | 0,86                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39         | 1,88          | -0,023             | Algorithm converged. | -0,144       | 0,097         | 0,88               | Algorithm converged. | 0,47                           | 1,67           | 0,7007                                     | 0,1796        | 1,13               | Algorithm converged. | 0,60                 | 2,15          | 0,7025 |        |
|          |  | >= 12             | 252      | 55,3 | 15         | 6,0  | 136             | 58,9 | 4          | 2,9  | 2,09                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68         | 6,42          | 0,030              | Algorithm converged. | -0,011       | 0,071         | 2,02               | Algorithm converged. | 0,69                           | 5,98           | 0,2020                                     |               | 0,49               | Algorithm converged. | 0,17                 | 1,46          | 0,1903 |        |
|          | Geographic region                        | Japan/Asia        | 283      | 62,1 | 28         | 9,9  | 153             | 66,2 | 13         | 8,5  | 1,18                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59         | 2,36          | 0,014              | Algorithm converged. | -0,042       | 0,070         | 1,16               | Algorithm converged. | 0,62                           | 2,18           | 0,6345                                     | 0,8756        | 0,86               | Algorithm converged. | 0,46                 | 1,61          | 0,6337 |        |
|          |  | Rest of the world | 90       | 19,7 | 8          | 8,9  | 44              | 19,0 | 3          | 6,8  | 1,33                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34         | 5,29          | 0,021              | Algorithm converged. | -0,074       | 0,116         | 1,30               | Algorithm converged. | 0,36                           | 4,67           | 0,6840                                     |               | 0,77               | Algorithm converged. | 0,21                 | 2,75          | 0,6829 |        |
|          | Body weight                              | < 80 kg           | 310      | 68,0 | 32         | 10,3 | 162             | 70,1 | 13         | 8,0  | 1,32                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 2,59          | 0,023              | Algorithm converged. | -0,031       | 0,077         | 1,29               | Algorithm converged. | 0,69                           | 2,38           | 0,4230                                     |               | -                  | 0,78                 | Algorithm converged. | 0,42          | 1,44   | 0,4201 |
|          |  | >= 80 kg          | 63       | 13,8 | 4          | 6,3  | 35              | 15,2 | 3          | 8,6  | 0,72                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 3,43          | -0,022             | Algorithm converged. | -0,133       | 0,088         | 0,74               | Algorithm converged. | 0,18                           | 3,12           | 0,6827                                     |               | 1,35               | Algorithm converged. | 0,32                 | 5,69          | 0,6839 |        |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,5  | 0          | 0,0  | 5               | 2,2  | 0          | 0,0  | NE                             |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE   | NE            | NE                 | NE                   | NE                   | NE            | NE     |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |  |              |               |                    |                      |   |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                                |               |                    |                      |                      |               |        |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|----------------------|---|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------|--------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               | Relative Risk      |                      |   | Interaction   |                    | Relative Risk        |                                |                | CMH Test                       |               |                    |                      |                      |               |        |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         | p-value (cmh) |        |        |
|       |  | A/H3                                     | 325      | 71,3 | 31         | 9,5  | 170             | 73,6 | 14         | 8,2  | 1,17                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61         | 2,27          | 0,013              | Algorithm converged. | -0,039  | 0,065         | 1,16               | Algorithm converged. | 0,63                           | 2,12           | 0,6331                         |               | 0,86               | Algorithm converged. | 0,47                 | 1,58          | 0,6323 |        |
|       |  | B  | 29       | 6,4  | 4          | 13,8 | 16              | 6,9  | 2          | 12,5 | 1,12                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 6,91          | 0,013              | Algorithm converged. | -0,192  | 0,218         | 1,10               | Algorithm converged. | 0,23                           | 5,38           | 0,9030                         |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,19                 | 4,42          | 0,9039 |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 12       | 2,6  | 1          | 8,3  | 6               | 2,6  | 0          | 0,0  | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |                    | NE                   | Algorithm converged.           | NE             | NE                             | NE            |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | 0,4795 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 332      | 72,8 | 31         | 9,3  | 175             | 75,8 | 14         | 8,0  | 1,18                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61         | 2,29          | 0,013              | Algorithm converged. | -0,038  | 0,064         | 1,17               | Algorithm converged. | 0,64                           | 2,14           | 0,6159                         |               | 0,86               | Algorithm converged. | 0,47                 | 1,57          | 0,6150 |        |
|       |  | B  | 29       | 6,4  | 4          | 13,8 | 16              | 6,9  | 2          | 12,5 | 1,12                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 6,91          | 0,013              | Algorithm converged. | -0,192  | 0,218         | 1,10               | Algorithm converged. | 0,23                           | 5,38           | 0,9030                         |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,19                 | 4,42          | 0,9039 |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 12       | 2,6  | 1          | 8,3  | 6               | 2,6  | 0          | 0,0  | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |                    | NE                   | Algorithm converged.           | NE             | NE                             | NE            |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | 0,4795 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 194      | 42,5 | 18         | 9,3  | 100             | 43,3 | 8          | 8,0  | 1,18                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49         | 2,81          | 0,013              | Algorithm converged. | -0,054  | 0,080         | 1,16               | Algorithm converged. | 0,52                           | 2,57           | 0,7155                         | 0,9306        | 0,86               | Algorithm converged. | 0,39                 | 1,91          | 0,7150 |        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 179      | 39,3 | 18         | 10,1 | 97              | 42,0 | 8          | 8,2  | 1,24                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52         | 2,98          | 0,018              | Algorithm converged. | -0,052  | 0,088         | 1,22               | Algorithm converged. | 0,55                           | 2,70           | 0,6251                         |               | 0,82               | Algorithm converged. | 0,37                 | 1,82          | 0,6240 |        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 149      | 32,7 | 18         | 12,1 | 77              | 33,3 | 9          | 11,7 | 1,04                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44         | 2,43          | 0,004              | Algorithm converged. | -0,085  | 0,093         | 1,03               | Algorithm converged. | 0,49                           | 2,19           | 0,9314                         |               | 0,97               | Algorithm converged. | 0,46                 | 2,05          | 0,9315 |        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 23,7 | 12         | 11,1 | 58              | 25,1 | 6          | 10,3 | 1,08                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38         | 3,05          | 0,008              | Algorithm converged. | -0,091  | 0,106         | 1,07               | Algorithm converged. | 0,43                           | 2,71           | 0,8799                         |               | 0,93               | Algorithm converged. | 0,37                 | 2,35          | 0,8800 |        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 73       | 16,0 | 3          | 4,1  | 38              | 16,5 | 0          | 0,0  | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |                    | NE                   | Algorithm converged.           | NE             | NE                             | NE            |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | 0,2072 |
|       |  | Missing                                  | 43       | 9,4  | 3          | 7,0  | 24              | 10,4 | 1          | 4,2  | 1,72                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17         | 17,56         | 0,028              | Algorithm converged. | -0,082  | 0,139         | 1,67               | Algorithm converged. | 0,18                           | 15,22          | 0,6472                         |               | 0,60               | Algorithm converged. | 0,07                 | 5,43          | 0,6441 |        |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |              |                      |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | CMH Test |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    |              |                      | Relative Risk |                    |                                |              | Relative Risk        |                               |          |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 87       | 19,1 | 7          | 8,0  | 47              | 20,3 | 4          | 8,5  | 0,94                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26         | 3,39          | -0,005             |              | Algorithm converged. | -0,103        | 0,093              | 0,95                           |              | Algorithm converged. | 0,29                          | 3,06     | 0,9255        | 0,6710             | 1,06         |              | Algorithm converged. | 0,33 | 3,43 | 0,9258 |
|          |                                     | No                | 286      | 62,7 | 29         | 10,1 | 150             | 64,9 | 12         | 8,0  | 1,30                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 2,62          | 0,021              |              | Algorithm converged. | -0,034        | 0,077              | 1,27                           |              | Algorithm converged. | 0,67                          | 2,41     | 0,4700        |                    | 0,79         |              | Algorithm converged. | 0,41 | 1,50 | 0,4676 |
| 24 Hours | All                                 | n/a               | 445      | 97,6 | 103        | 23,1 | 218             | 94,4 | 28         | 12,8 | 2,04                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,30         | 3,22          | 0,103              |              | Algorithm converged. | 0,044         | 0,162              | 1,80                           |              | Algorithm converged. | 1,23                          | 2,65     | 0,0027        |                    | 0,55         |              | Algorithm converged. | 0,38 | 0,82 | 0,0018 |
|          | Sex                                 | Male              | 227      | 49,8 | 55         | 24,2 | 114             | 49,4 | 18         | 15,8 | 1,71                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95         | 3,07          | 0,084              |              | Algorithm converged. | -0,003        | 0,172              | 1,53                           |              | Algorithm converged. | 0,95                          | 2,49     | 0,0818        | 0,3210             | 0,65         |              | Algorithm converged. | 0,40 | 1,06 | 0,0735 |
|          |                                     | Female            | 218      | 47,8 | 48         | 22,0 | 104             | 45,0 | 10         | 9,6  | 2,65                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,28         | 5,49          | 0,124              |              | Algorithm converged. | 0,045         | 0,203              | 2,29                           |              | Algorithm converged. | 1,21                          | 4,34     | 0,0112        |                    | 0,44         |              | Algorithm converged. | 0,23 | 0,83 | 0,0069 |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,6 | 19         | 30,6 | 25              | 10,8 | 2          | 8,0  | 5,08                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,09         | 23,76         | 0,226              |              | Algorithm converged. | 0,070         | 0,383              | 3,83                           |              | Algorithm converged. | 0,96                          | 15,24    | 0,0566        | 0,1891             | 0,26         |              | Algorithm converged. | 0,07 | 1,04 | 0,0264 |
|          |                                     | >= 18 years       | 383      | 84,0 | 84         | 21,9 | 193             | 83,5 | 26         | 13,5 | 1,80                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,12         | 2,91          | 0,085              |              | Algorithm converged. | 0,021         | 0,148              | 1,63                           |              | Algorithm converged. | 1,09                          | 2,44     | 0,0182        |                    | 0,61         |              | Algorithm converged. | 0,41 | 0,92 | 0,0148 |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,3 | 25         | 31,6 | 36              | 15,6 | 3          | 8,3  | 5,09                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,43         | 18,20         | 0,233              |              | Algorithm converged. | 0,096         | 0,370              | 3,80                           |              | Algorithm converged. | 1,23                          | 11,77    | 0,0207        | 0,1046             | 0,26         |              | Algorithm converged. | 0,08 | 0,82 | 0,0072 |
|          |                                     | >= 20 years       | 366      | 80,3 | 78         | 21,3 | 182             | 78,8 | 25         | 13,7 | 1,70                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,04         | 2,78          | 0,076              |              | Algorithm converged. | 0,010         | 0,141              | 1,55                           |              | Algorithm converged. | 1,03                          | 2,35     | 0,0375        |                    | 0,64         |              | Algorithm converged. | 0,43 | 0,98 | 0,0327 |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 140      | 30,7 | 51         | 36,4 | 70              | 30,3 | 17         | 24,3 | 1,79                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94         | 3,41          | 0,121              |              | Algorithm converged. | -0,007        | 0,250              | 1,50                           |              | Algorithm converged. | 0,94                          | 2,40     | 0,0895        | 0,2786             | 0,67         |              | Algorithm converged. | 0,42 | 1,06 | 0,0770 |
|          |                                     | >= 12             | 305      | 66,9 | 52         | 17,0 | 148             | 64,1 | 11         | 7,4  | 2,56                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,29         | 5,07          | 0,096              |              | Algorithm converged. | 0,036         | 0,156              | 2,29                           |              | Algorithm converged. | 1,23                          | 4,26     | 0,0087        |                    | 0,44         |              | Algorithm converged. | 0,23 | 0,81 | 0,0056 |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 333      | 73,0 | 91         | 27,3 | 164             | 71,0 | 24         | 14,6 | 2,19                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,34         | 3,60          | 0,127              |              | Algorithm converged. | 0,055         | 0,199              | 1,87                           |              | Algorithm converged. | 1,24                          | 2,81     | 0,0028        | 0,6717             | 0,54         |              | Algorithm converged. | 0,36 | 0,81 | 0,0016 |
|          |                                     | Rest of the world | 112      | 24,6 | 12         | 10,7 | 54              | 23,4 | 4          | 7,4  | 1,50                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46         | 4,89          | 0,033              |              | Algorithm converged. | -0,057        | 0,123              | 1,45                           |              | Algorithm converged. | 0,49                          | 4,28     | 0,5045        |                    | 0,69         |              | Algorithm converged. | 0,23 | 2,04 | 0,5001 |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 367      | 80,5 | 90         | 24,5 | 178             | 77,1 | 26         | 14,6 | 1,90                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,18         | 3,07          | 0,099              |              | Algorithm converged. | 0,031         | 0,167              | 1,68                           |              | Algorithm converged. | 1,13                          | 2,50     | 0,0107        | 0,3296             | 0,60         |              | Algorithm converged. | 0,40 | 0,89 | 0,0081 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |  |                    |               |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                    |              |                      |               |       |        |  |        |      |  |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|--|--------------------|---------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|-------|--------|--|--------|------|--|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |  |                    | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                  |              |                |                                |               | CMH Test           |              |                      |               |       |        |  |        |      |  |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                      | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | p-value (cmh) |       |        |  |        |      |  |                      |      |      |        |
|       |  | >= 80 kg                                 | 78       | 17,1 | 13         | 16,7 | 40              | 17,3 | 2          | 5,0  | 3,80                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81               | 17,75         | 0,117        |               | Algorithm converged.  | 0,010                          | 0,223        | 3,33           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,79          | 14,06 | 0,1011 |  |        | 0,30 |  | Algorithm converged. | 0,07 | 1,27 | 0,0729 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,5  | 1          | 14,3 | 7               | 3,0  | 0          | 0,0  | *                              |                    |                          |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |               |              | *             | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |                                |              |                | NE                             |               |                    |              | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     |  |        | NE   |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | 0,3173 |
|       |  | A/H3                                     | 382      | 83,8 | 90         | 23,6 | 185             | 80,1 | 24         | 13,0 | 2,07                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,27               | 3,37          | 0,106        |               | Algorithm converged.  | 0,041                          | 0,170        | 1,82           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 1,20          | 2,75  | 0,0048 |  |        | 0,55 |  | Algorithm converged. | 0,36 | 0,83 | 0,0032 |
|       |  | B  | 38       | 8,3  | 6          | 15,8 | 18              | 7,8  | 2          | 11,1 | 1,50                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27               | 8,28          | 0,047        |               | Algorithm converged.  | -0,139                         | 0,233        | 1,42           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,32          | 6,36  | 0,6459 |  |        | 0,70 |  | Algorithm converged. | 0,16 | 3,15 | 0,6433 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9  | 6          | 33,3 | 8               | 3,5  | 2          | 25,0 | 1,50                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23               | 9,80          | 0,083        |               | Algorithm converged.  | -0,287                         | 0,454        | 1,33           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,34          | 5,23  | 0,6799 |  |        | 0,75 |  | Algorithm converged. | 0,19 | 2,94 | 0,6769 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 389      | 85,3 | 91         | 23,4 | 192             | 83,1 | 24         | 12,5 | 2,14                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,31               | 3,48          | 0,109        |               | Algorithm converged.  | 0,046                          | 0,172        | 1,87           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 1,24          | 2,83  | 0,0031 |  |        | 0,53 |  | Algorithm converged. | 0,35 | 0,81 | 0,0020 |
|       |  | B  | 38       | 8,3  | 6          | 15,8 | 18              | 7,8  | 2          | 11,1 | 1,50                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27               | 8,28          | 0,047        |               | Algorithm converged.  | -0,139                         | 0,233        | 1,42           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,32          | 6,36  | 0,6459 |  |        | 0,70 |  | Algorithm converged. | 0,16 | 3,15 | 0,6433 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9  | 6          | 33,3 | 8               | 3,5  | 2          | 25,0 | 1,50                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23               | 9,80          | 0,083        |               | Algorithm converged.  | -0,287                         | 0,454        | 1,33           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,34          | 5,23  | 0,6799 |  |        | 0,75 |  | Algorithm converged. | 0,19 | 2,94 | 0,6769 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 232      | 50,9 | 56         | 24,1 | 113             | 48,9 | 15         | 13,3 | 2,08                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,12               | 3,87          | 0,109        |               | Algorithm converged.  | 0,025                          | 0,192        | 1,82           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 1,08          | 3,07  | 0,0252 |  | 0,9594 | 0,55 |  | Algorithm converged. | 0,33 | 0,93 | 0,0193 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 213      | 46,7 | 47         | 22,1 | 105             | 45,5 | 13         | 12,4 | 2,00                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,03               | 3,90          | 0,097        |               | Algorithm converged.  | 0,013                          | 0,181        | 1,78           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 1,01          | 3,15  | 0,0461 |  |        | 0,56 |  | Algorithm converged. | 0,32 | 0,99 | 0,0382 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 176      | 38,6 | 36         | 20,5 | 86              | 37,2 | 11         | 12,8 | 1,75                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84               | 3,64          | 0,077        |               | Algorithm converged.  | -0,016                         | 0,169        | 1,60           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,86          | 2,98  | 0,1403 |  | 0,7638 | 0,63 |  | Algorithm converged. | 0,34 | 1,17 | 0,1297 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,4 | 38         | 30,4 | 66              | 28,6 | 11         | 16,7 | 2,18                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,03               | 4,63          | 0,137        |               | Algorithm converged.  | 0,017                          | 0,258        | 1,82           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 1,00          | 3,33  | 0,0500 |  |        | 0,55 |  | Algorithm converged. | 0,30 | 1,00 | 0,0393 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 96       | 21,1 | 23         | 24,0 | 41              | 17,7 | 4          | 9,8  | 2,91                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,94               | 9,05          | 0,142        |               | Algorithm converged.  | 0,017                          | 0,267        | 2,46           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,91          | 6,65  | 0,0773 |  |        | 0,41 |  | Algorithm converged. | 0,15 | 1,10 | 0,0566 |
|       |  | Missing                                  | 48       | 10,5 | 6          | 12,5 | 25              | 10,8 | 2          | 8,0  | 1,64                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31               | 8,81          | 0,045        |               | Algorithm converged.  | -0,097                         | 0,187        | 1,56           |                                |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,34          | 7,18  | 0,5664 |  |        | 0,64 |  | Algorithm converged. | 0,14 | 2,94 | 0,5619 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |                      |              |               |        |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    |                      |              | Relative Risk |                    |                                |              | Relative Risk  |                               |               |                    |                      | CMH Test     |               |        |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 104      | 22,8 | 20         | 19,2 | 48              | 20,8 | 5          | 10,4 | 2,05                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 5,83          | 0,088              | Algorithm converged. | -0,027       | 0,203         | 1,85               | Algorithm converged.           | 0,74         | 4,62           | 0,1907                        | 0,9600        | 0,54               | Algorithm converged. | 0,22         | 1,36          | 0,1744 |
|          |                                     | No                | 341      | 74,8 | 83         | 24,3 | 170             | 73,6 | 23         | 13,5 | 2,06                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,24         | 3,40          | 0,108              | Algorithm converged. | 0,039        | 0,177         | 1,80               | Algorithm converged.           | 1,18         | 2,75           | 0,0066                        |               | 0,56               | Algorithm converged. | 0,36         | 0,85          | 0,0046 |
| 36 Hours | All                                 | n/a               | 361      | 79,2 | 153        | 42,4 | 195             | 84,4 | 45         | 23,1 | 2,45                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,65         | 3,63          | 0,193              | Algorithm converged. | 0,115        | 0,271         | 1,84               | Algorithm converged.           | 1,38         | 2,44           | <.0001                        |               | 0,54               | Algorithm converged. | 0,41         | 0,72          | <.0001 |
|          | Sex                                 | Male              | 185      | 40,6 | 85         | 45,9 | 102             | 44,2 | 30         | 29,4 | 2,04                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,22         | 3,41          | 0,165              | Algorithm converged. | 0,051        | 0,279         | 1,56               | Algorithm converged.           | 1,11         | 2,19           | 0,0099                        | 0,1560        | 0,64               | Algorithm converged. | 0,46         | 0,90          | 0,0063 |
|          |                                     | Female            | 176      | 38,6 | 68         | 38,6 | 93              | 40,3 | 15         | 16,1 | 3,27                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,74         | 6,15          | 0,225              | Algorithm converged. | 0,121        | 0,329         | 2,40               | Algorithm converged.           | 1,45         | 3,95           | 0,0006                        |               | 0,42               | Algorithm converged. | 0,25         | 0,69          | 0,0001 |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 47       | 10,3 | 21         | 44,7 | 23              | 10,0 | 3          | 13,0 | 5,38                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,41         | 20,61         | 0,316              | Algorithm converged. | 0,119        | 0,514         | 3,43               | Algorithm converged.           | 1,14         | 10,31          | 0,0286                        | 0,1880        | 0,29               | Algorithm converged. | 0,10         | 0,88          | 0,0093 |
|          |                                     | >= 18 years       | 314      | 68,9 | 132        | 42,0 | 172             | 74,5 | 42         | 24,4 | 2,24                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,48         | 3,40          | 0,176              | Algorithm converged. | 0,092        | 0,260         | 1,72               | Algorithm converged.           | 1,28         | 2,31           | 0,0003                        |               | 0,58               | Algorithm converged. | 0,43         | 0,78          | 0,0001 |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 62       | 13,6 | 30         | 48,4 | 31              | 13,4 | 3          | 9,7  | 8,75                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 2,41         | 31,81         | 0,387              | Algorithm converged. | 0,225        | 0,549         | 5,00               | Algorithm converged.           | 1,65         | 15,11          | 0,0043                        | 0,0198        | 0,20               | Algorithm converged. | 0,07         | 0,60          | 0,0003 |
|          |                                     | >= 20 years       | 299      | 65,6 | 123        | 41,1 | 164             | 71,0 | 42         | 25,6 | 2,03                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,33         | 3,09          | 0,155              | Algorithm converged. | 0,068        | 0,242         | 1,61               | Algorithm converged.           | 1,20         | 2,16           | 0,0016                        |               | 0,62               | Algorithm converged. | 0,46         | 0,84          | 0,0009 |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 118      | 25,9 | 64         | 54,2 | 62              | 26,8 | 22         | 35,5 | 2,15                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14         | 4,06          | 0,188              | Algorithm converged. | 0,038        | 0,337         | 1,53               | Algorithm converged.           | 1,05         | 2,22           | 0,0263                        | 0,2487        | 0,65               | Algorithm converged. | 0,45         | 0,95          | 0,0170 |
|          |                                     | >= 12             | 243      | 53,3 | 89         | 36,6 | 133             | 57,6 | 23         | 17,3 | 2,76                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,64         | 4,65          | 0,193              | Algorithm converged. | 0,105        | 0,282         | 2,12               | Algorithm converged.           | 1,41         | 3,18           | 0,0003                        |               | 0,47               | Algorithm converged. | 0,31         | 0,71          | <.0001 |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 269      | 59,0 | 131        | 48,7 | 152             | 65,8 | 38         | 25,0 | 2,85                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,84         | 4,41          | 0,237              | Algorithm converged. | 0,146        | 0,328         | 1,95               | Algorithm converged.           | 1,44         | 2,63           | <.0001                        | 0,5147        | 0,51               | Algorithm converged. | 0,38         | 0,69          | <.0001 |
|          |                                     | Rest of the world | 92       | 20,2 | 22         | 23,9 | 43              | 18,6 | 7          | 16,3 | 1,62                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63         | 4,14          | 0,076              | Algorithm converged. | -0,064       | 0,217         | 1,47               | Algorithm converged.           | 0,68         | 3,17           | 0,3274                        |               | 0,68               | Algorithm converged. | 0,32         | 1,47          | 0,3161 |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 300      | 65,8 | 133        | 44,3 | 161             | 69,7 | 40         | 24,8 | 2,41                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,58         | 3,68          | 0,195              | Algorithm converged. | 0,108        | 0,282         | 1,78               | Algorithm converged.           | 1,33         | 2,40           | 0,0001                        | 0,6317        | 0,56               | Algorithm converged. | 0,42         | 0,75          | <.0001 |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                      |              |              |               |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                                |               | CMH Test             |              |              |               |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          |                                     | Missing           | 42       | 9,2  | 10         | 23,8 | 17              | 7,4  | 3          | 17,6 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 6,12         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,161        | 0,284        | 1,35          | Algorithm converged. | 0,42                           | 4,31         | 0,6130         |                                | 0,74          | Algorithm converged. | 0,23         | 2,37         | 0,6081        |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 87       | 19,1 | 42         | 48,3 | 44              | 19,0 | 11         | 25,0 | 2,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,26                     | 6,24         | 0,233         | Algorithm converged. | 0,067         | 0,398        | 1,93          | Algorithm converged. | 1,11                           | 3,37         | 0,0204         | 0,8290                         | 0,52          | Algorithm converged. | 0,30         | 0,90         | 0,0107        |
|          |                                     | No                | 274      | 60,1 | 111        | 40,5 | 151             | 65,4 | 34         | 22,5 | 2,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,49                     | 3,68         | 0,180         | Algorithm converged. | 0,092         | 0,268        | 1,80          | Algorithm converged. | 1,29                           | 2,50         | 0,0005         |                                | 0,56          | Algorithm converged. | 0,40         | 0,77         | 0,0002        |
| 48 Hours | All                                 | n/a               | 444      | 97,4 | 225        | 50,7 | 220             | 95,2 | 58         | 26,4 | 2,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 2,02                     | 4,08         | 0,243         | Algorithm converged. | 0,169         | 0,318        | 1,92          | Algorithm converged. | 1,51                           | 2,44         | <.0001         |                                | 0,52          | Algorithm converged. | 0,41         | 0,66         | <.0001        |
|          | Sex                                 | Male              | 226      | 49,6 | 125        | 55,3 | 115             | 49,8 | 34         | 29,6 | 2,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,83                     | 4,76         | 0,257         | Algorithm converged. | 0,152         | 0,363        | 1,87          | Algorithm converged. | 1,38                           | 2,54         | <.0001         | 0,7771                         | 0,53          | Algorithm converged. | 0,39         | 0,73         | <.0001        |
|          |                                     | Female            | 218      | 47,8 | 100        | 45,9 | 105             | 45,5 | 24         | 22,9 | 2,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,69                     | 4,85         | 0,230         | Algorithm converged. | 0,126         | 0,334        | 2,01          | Algorithm converged. | 1,37                           | 2,93         | 0,0003         |                                | 0,50          | Algorithm converged. | 0,34         | 0,73         | <.0001        |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,6 | 30         | 48,4 | 27              | 11,7 | 8          | 29,6 | 2,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 5,84         | 0,188         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,400        | 1,63          | Algorithm converged. | 0,86                           | 3,08         | 0,1304         | 0,6017                         | 0,61          | Algorithm converged. | 0,32         | 1,16         | 0,1020        |
|          |                                     | >= 18 years       | 382      | 83,8 | 195        | 51,0 | 193             | 83,5 | 50         | 25,9 | 2,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 2,04                     | 4,36         | 0,251         | Algorithm converged. | 0,172         | 0,331        | 1,97          | Algorithm converged. | 1,52                           | 2,55         | <.0001         |                                | 0,51          | Algorithm converged. | 0,39         | 0,66         | <.0001        |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,3 | 39         | 49,4 | 38              | 16,5 | 9          | 23,7 | 3,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,32                     | 7,49         | 0,257         | Algorithm converged. | 0,082         | 0,431        | 2,08          | Algorithm converged. | 1,13                           | 3,85         | 0,0188         | 0,7736                         | 0,48          | Algorithm converged. | 0,26         | 0,89         | 0,0085        |
|          |                                     | >= 20 years       | 365      | 80,0 | 186        | 51,0 | 182             | 78,8 | 49         | 26,9 | 2,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,92                     | 4,15         | 0,240         | Algorithm converged. | 0,158         | 0,323        | 1,89          | Algorithm converged. | 1,46                           | 2,45         | <.0001         |                                | 0,53          | Algorithm converged. | 0,41         | 0,68         | <.0001        |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 141      | 30,9 | 91         | 64,5 | 68              | 29,4 | 24         | 35,3 | 3,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,82                     | 6,11         | 0,292         | Algorithm converged. | 0,154         | 0,431        | 1,83          | Algorithm converged. | 1,30                           | 2,58         | 0,0006         | 0,7462                         | 0,55          | Algorithm converged. | 0,39         | 0,77         | <.0001        |
|          |                                     | >= 12             | 303      | 66,4 | 134        | 44,2 | 152             | 65,8 | 34         | 22,4 | 2,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,77                     | 4,29         | 0,219         | Algorithm converged. | 0,132         | 0,305        | 1,98          | Algorithm converged. | 1,43                           | 2,73         | <.0001         |                                | 0,51          | Algorithm converged. | 0,37         | 0,70         | <.0001        |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 337      | 73,9 | 194        | 57,6 | 169             | 73,2 | 49         | 29,0 | 3,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 2,24                     | 4,94         | 0,286         | Algorithm converged. | 0,199         | 0,372        | 1,99          | Algorithm converged. | 1,54                           | 2,56         | <.0001         | 0,6069                         | 0,50          | Algorithm converged. | 0,39         | 0,65         | <.0001        |
|          |                                     | Rest of the world | 107      | 23,5 | 31         | 29,0 | 51              | 22,1 | 9          | 17,6 | 1,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 4,38         | 0,113         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,249        | 1,64          | Algorithm converged. | 0,85                           | 3,19         | 0,1427         |                                | 0,61          | Algorithm converged. | 0,31         | 1,18         | 0,1271        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |  |                    |              |              |                      |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                               |   |                    |              |              |                      |   |      |        |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|--|--------------------|--------------|--------------|----------------------|---|--------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|---|--------------------|--------------|--------------|----------------------|---|------|--------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |  | Relative Risk      |              |              | Relative Risk        |   | CMH Test     |                                |                      |                               |   |                    |              |              |                      |   |      |        |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |   |      |        |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 367      | 80,5 | 193        | 52,6 | 181             | 78,4 | 52         | 28,7 | 2,75                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,88               | 4,03         | 0,239        | Algorithm converged. | 0,155   | 0,322        | 1,83                           | Algorithm converged. | 1,43                          | 2,35  | <.0001             | 0,3268       | 0,55         | Algorithm converged. | 0,43  | 0,70 | <.0001 |        |
|       |  | >= 80 kg                                 | 77       | 16,9 | 32         | 41,6 | 39              | 16,9 | 6          | 15,4 | 3,91                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,47               | 10,43        | 0,262        | Algorithm converged. | 0,104   | 0,420        | 2,70                           | Algorithm converged. | 1,24                          | 5,91  | 0,0128             |              | 0,37         | Algorithm converged. | 0,17  | 0,81 | 0,0047 |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn                                  | 6        | 1,3  | 3          | 50,0 | 7               | 3,0  | 0          | 0,0  | *                              |                    |                          |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |              |              | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                                |                      | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              |              | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |        | 0,0404 |
|       |  | A/H3                                     | 387      | 84,9 | 202        | 52,2 | 187             | 81,0 | 51         | 27,3 | 2,91                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,99               | 4,25         | 0,249        | Algorithm converged. | 0,168   | 0,330        | 1,91                           | Algorithm converged. | 1,49                          | 2,46  | <.0001             |              | 0,52         | Algorithm converged. | 0,41  | 0,67 | <.0001 |        |
|       |  | B  | 33       | 7,2  | 12         | 36,4 | 18              | 7,8  | 5          | 27,8 | 1,49                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42               | 5,19         | 0,086        | Algorithm converged. | -0,178  | 0,350        | 1,31                           | Algorithm converged. | 0,55                          | 3,13  | 0,5445             |              | 0,76         | Algorithm converged. | 0,32  | 1,83 | 0,5383 |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9  | 8          | 44,4 | 8               | 3,5  | 2          | 25,0 | 2,40                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38               | 15,28        | 0,194        | Algorithm converged. | -0,183  | 0,572        | 1,78                           | Algorithm converged. | 0,48                          | 6,57  | 0,3881             |              | 0,56         | Algorithm converged. | 0,15  | 2,08 | 0,3564 |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 393      | 86,2 | 205        | 52,2 | 194             | 84,0 | 51         | 26,3 | 3,06                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 2,10               | 4,45         | 0,259        | Algorithm converged. | 0,180   | 0,338        | 1,98                           | Algorithm converged. | 1,54                          | 2,56  | <.0001             | 0,6890       | 0,50         | Algorithm converged. | 0,39  | 0,65 | <.0001 |        |
|       |  | B  | 33       | 7,2  | 12         | 36,4 | 18              | 7,8  | 5          | 27,8 | 1,49                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42               | 5,19         | 0,086        | Algorithm converged. | -0,178  | 0,350        | 1,31                           | Algorithm converged. | 0,55                          | 3,13  | 0,5445             |              | 0,76         | Algorithm converged. | 0,32  | 1,83 | 0,5383 |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9  | 8          | 44,4 | 8               | 3,5  | 2          | 25,0 | 2,40                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38               | 15,28        | 0,194        | Algorithm converged. | -0,183  | 0,572        | 1,78                           | Algorithm converged. | 0,48                          | 6,57  | 0,3881             |              | 0,56         | Algorithm converged. | 0,15  | 2,08 | 0,3564 |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 235      | 51,5 | 134        | 57,0 | 116             | 50,2 | 32         | 27,6 | 3,48                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 2,15               | 5,64         | 0,294        | Algorithm converged. | 0,191   | 0,397        | 2,07                           | Algorithm converged. | 1,51                          | 2,83  | <.0001             | 0,4894       | 0,48         | Algorithm converged. | 0,35  | 0,66 | <.0001 |        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 209      | 45,8 | 91         | 43,5 | 104             | 45,0 | 26         | 25,0 | 2,31                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,37               | 3,90         | 0,185        | Algorithm converged. | 0,078   | 0,292        | 1,74                           | Algorithm converged. | 1,21                          | 2,51  | 0,0030             |              | 0,57         | Algorithm converged. | 0,40  | 0,83 | 0,0014 |        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 179      | 39,3 | 96         | 53,6 | 87              | 37,7 | 23         | 26,4 | 3,22                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,84               | 5,63         | 0,272        | Algorithm converged. | 0,154   | 0,390        | 2,03                           | Algorithm converged. | 1,39                          | 2,95  | 0,0002             | 0,5610       | 0,49         | Algorithm converged. | 0,34  | 0,72 | <.0001 |        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 124      | 27,2 | 67         | 54,0 | 67              | 29,0 | 22         | 32,8 | 2,40                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,29               | 4,47         | 0,212        | Algorithm converged. | 0,069   | 0,355        | 1,65                           | Algorithm converged. | 1,13                          | 2,40  | 0,0100             |              | 0,61         | Algorithm converged. | 0,42  | 0,89 | 0,0052 |        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 92       | 20,2 | 51         | 55,4 | 42              | 18,2 | 10         | 23,8 | 3,98                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,75               | 9,04         | 0,316        | Algorithm converged. | 0,152   | 0,480        | 2,33                           | Algorithm converged. | 1,32                          | 4,12  | 0,0037             |              | 0,43         | Algorithm converged. | 0,24  | 0,76 | 0,0007 |        |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |  |              |               |                    |   |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil                      |              |                |                               | CMH Test |               |   |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    | Relative Risk                                       |              |                |                               |          |               |   |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 359      | 78,7 | 250        | 69,6 | 180             | 77,9 | 93         | 51,7 | 2,15                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,48         | 3,10          | 0,180              | Algorithm converged.  | 0,093        | 0,267         | 1,35               | Algorithm converged.                                | 1,15         | 1,58           | 0,0002                        | 0,3391   | 0,74          | Algorithm converged.                                | 0,63         | 0,87         | <.0001        |
|       |  | >= 80 kg                                 | 72       | 15,8 | 47         | 65,3 | 36              | 15,6 | 14         | 38,9 | 2,95                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,29         | 6,76          | 0,264              | Algorithm converged.  | 0,070        | 0,457         | 1,68               | Algorithm converged.                                | 1,08         | 2,61           | 0,0219                        |          | 0,60          | Algorithm converged.                                | 0,38         | 0,93         | 0,0094        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 6        | 1,3  | 4          | 66,7 | 7               | 3,0  | 0          | 0,0  | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                |                               | -        | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,0126        |
|       |  | A/H3                                     | 377      | 82,7 | 264        | 70,0 | 188             | 80,1 | 92         | 49,7 | 2,36                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,64         | 3,39          | 0,203              | Algorithm converged.  | 0,117        | 0,289         | 1,41               | Algorithm converged.                                | 1,20         | 1,65           | <.0001                        |          | 0,71          | Algorithm converged.                                | 0,61         | 0,83         | <.0001        |
|       |  | B  | 31       | 6,8  | 17         | 54,8 | 18              | 7,8  | 10         | 55,6 | 0,97                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30         | 3,12          | -0,007             | Algorithm converged.  | -0,296       | 0,282         | 0,99               | Algorithm converged.                                | 0,59         | 1,66           | 0,9611                        |          | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,60         | 1,71         | 0,9616        |
|       |  | Miscellaneous                            | 17       | 3,7  | 12         | 70,6 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3 | 0,48                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 5,22          | -0,127             | Algorithm converged.  | -0,496       | 0,241         | 0,85               | Algorithm converged.                                | 0,53         | 1,36           | 0,4901                        |          | 1,18          | Algorithm converged.                                | 0,74         | 1,89         | 0,5500        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 383      | 84,0 | 268        | 70,0 | 192             | 83,1 | 92         | 47,9 | 2,53                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,77         | 3,62          | 0,221              | Algorithm converged.  | 0,136        | 0,305         | 1,46               | Algorithm converged.                                | 1,24         | 1,72           | <.0001                        | 0,1167   | 0,68          | Algorithm converged.                                | 0,58         | 0,80         | <.0001        |
|       |  | B  | 31       | 6,8  | 17         | 54,8 | 18              | 7,8  | 10         | 55,6 | 0,97                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30         | 3,12          | -0,007             | Algorithm converged.  | -0,296       | 0,282         | 0,99               | Algorithm converged.                                | 0,59         | 1,66           | 0,9611                        |          | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,60         | 1,71         | 0,9616        |
|       |  | Miscellaneous                            | 17       | 3,7  | 12         | 70,6 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3 | 0,48                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 5,22          | -0,127             | Algorithm converged.  | -0,496       | 0,241         | 0,85               | Algorithm converged.                                | 0,53         | 1,36           | 0,4901                        |          | 1,18          | Algorithm converged.                                | 0,74         | 1,89         | 0,5500        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 50,7 | 172        | 74,5 | 112             | 48,5 | 55         | 49,1 | 3,02                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,88         | 4,85          | 0,254              | Algorithm converged.  | 0,145        | 0,362         | 1,52               | Algorithm converged.                                | 1,24         | 1,86           | <.0001                        | 0,2078   | 0,66          | Algorithm converged.                                | 0,54         | 0,81         | <.0001        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 200      | 43,9 | 125        | 62,5 | 104             | 45,0 | 52         | 50,0 | 1,67                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,03         | 2,69          | 0,125              | Algorithm converged.  | 0,008        | 0,242         | 1,25               | Algorithm converged.                                | 1,00         | 1,56           | 0,0470                        |          | 0,80          | Algorithm converged.                                | 0,64         | 1,00         | 0,0363        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 173      | 37,9 | 121        | 69,9 | 87              | 37,7 | 46         | 52,9 | 2,07                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,22         | 3,53          | 0,171              | Algorithm converged.  | 0,046        | 0,296         | 1,32               | Algorithm converged.                                | 1,06         | 1,65           | 0,0131                        | 0,9240   | 0,76          | Algorithm converged.                                | 0,61         | 0,94         | 0,0068        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 122      | 26,8 | 87         | 71,3 | 67              | 29,0 | 34         | 50,7 | 2,41                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,30         | 4,48          | 0,206              | Algorithm converged.  | 0,062        | 0,350         | 1,41               | Algorithm converged.                                | 1,08         | 1,83           | 0,0107                        |          | 0,71          | Algorithm converged.                                | 0,55         | 0,92         | 0,0049        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 90       | 19,7 | 65         | 72,2 | 39              | 16,9 | 20         | 51,3 | 2,47                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,13         | 5,38          | 0,209              | Algorithm converged.  | 0,027        | 0,392         | 1,41               | Algorithm converged.                                | 1,01         | 1,96           | 0,0430                        |          | 0,71          | Algorithm converged.                                | 0,51         | 0,99         | 0,0217        |

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





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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |              |                      |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |  |               |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------------|--|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |              |                      |               |                    | Relative Risk                  |              |                      |  | CMH Test      |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |      |      |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 355      | 77,9 | 277        | 78,0 | 179             | 77,5 | 127        | 70,9 | 1,45                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97         | 2,19          | 0,071              |              | Algorithm converged. | -0,008        | 0,150              | 1,10                           |              | Algorithm converged. | 0,99                                       | 1,23          | 0,0866             | 0,3559       | 0,91         |               | Algorithm converged. | 0,82 | 1,01 | 0,0722 |
|       |  | >= 80 kg                                 | 74       | 16,2 | 60         | 81,1 | 37              | 16,0 | 24         | 64,9 | 2,32                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95         | 5,66          | 0,162              |              | Algorithm converged. | -0,016        | 0,340              | 1,25                           |              | Algorithm converged. | 0,96                                       | 1,62          | 0,0944             |              | 0,80         |               | Algorithm converged. | 0,62 | 1,04 | 0,0617 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,5  | 5          | 71,4 | 5               | 2,2  | 3          | 60,0 | 1,67                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 18,87         | 0,114              |              | Algorithm converged. | -0,430        | 0,659              | 1,19                           |              | Algorithm converged. | 0,51                                       | 2,80          | 0,6895             | -            | 0,84         |               | Algorithm converged. | 0,36 | 1,98 | 0,6918 |
|       |  | A/H3                                     | 372      | 81,6 | 294        | 79,0 | 185             | 80,1 | 132        | 71,4 | 1,51                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01         | 2,27          | 0,077              |              | Algorithm converged. | 0,000         | 0,154              | 1,11                           |              | Algorithm converged. | 1,00                                       | 1,23          | 0,0569             |              | 0,90         |               | Algorithm converged. | 0,81 | 1,00 | 0,0443 |
|       |  | B  | 33       | 7,2  | 22         | 66,7 | 18              | 7,8  | 12         | 66,7 | 1,00                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 3,38          | 0,000              |              | Algorithm converged. | -0,271        | 0,271              | 1,00                           |              | Algorithm converged. | 0,67                                       | 1,50          | 1,0000             |              | 1,00         |               | Algorithm converged. | 0,67 | 1,50 | 1,0000 |
|       |  | Miscellaneous                            | 17       | 3,7  | 16         | 94,1 | 8               | 3,5  | 4          | 50,0 | 16,00                          |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,38         | 185,40        | 0,441              |              | Algorithm converged. | 0,077         | 0,805              | 1,88                           |              | Algorithm converged. | 0,93                                       | 3,80          | 0,0778             |              | 0,53         |               | Algorithm converged. | 0,26 | 1,07 | 0,0117 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 378      | 83,1 | 299        | 78,9 | 190             | 82,3 | 135        | 71,1 | 1,52                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02         | 2,27          | 0,078              |              | Algorithm converged. | 0,002         | 0,155              | 1,11                           |              | Algorithm converged. | 1,00                                       | 1,23          | 0,0500             | 0,1277       | 0,90         |               | Algorithm converged. | 0,81 | 1,00 | 0,0383 |
|       |  | B  | 33       | 7,2  | 22         | 66,7 | 18              | 7,8  | 12         | 66,7 | 1,00                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 3,38          | 0,000              |              | Algorithm converged. | -0,271        | 0,271              | 1,00                           |              | Algorithm converged. | 0,67                                       | 1,50          | 1,0000             |              | 1,00         |               | Algorithm converged. | 0,67 | 1,50 | 1,0000 |
|       |  | Miscellaneous                            | 17       | 3,7  | 16         | 94,1 | 8               | 3,5  | 4          | 50,0 | 16,00                          |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,38         | 185,40        | 0,441              |              | Algorithm converged. | 0,077         | 0,805              | 1,88                           |              | Algorithm converged. | 0,93                                       | 3,80          | 0,0778             |              | 0,53         |               | Algorithm converged. | 0,26 | 1,07 | 0,0117 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 227      | 49,8 | 189        | 83,3 | 112             | 48,5 | 80         | 71,4 | 1,99                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,16         | 3,41          | 0,118              |              | Algorithm converged. | 0,022         | 0,215              | 1,17                           |              | Algorithm converged. | 1,02                                       | 1,33          | 0,0217             | 0,4268       | 0,86         |               | Algorithm converged. | 0,75 | 0,98 | 0,0115 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 202      | 44,3 | 148        | 73,3 | 104             | 45,0 | 71         | 68,3 | 1,27                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 2,14          | 0,050              |              | Algorithm converged. | -0,058        | 0,158              | 1,07                           |              | Algorithm converged. | 0,92                                       | 1,25          | 0,3724             |              | 0,93         |               | Algorithm converged. | 0,80 | 1,09 | 0,3594 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 173      | 37,9 | 139        | 80,3 | 83              | 35,9 | 60         | 72,3 | 1,57                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85         | 2,88          | 0,081              |              | Algorithm converged. | -0,032        | 0,194              | 1,11                           |              | Algorithm converged. | 0,95                                       | 1,29          | 0,1736             | 0,9972       | 0,90         |               | Algorithm converged. | 0,77 | 1,05 | 0,1477 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 120      | 26,3 | 93         | 77,5 | 69              | 29,9 | 48         | 69,6 | 1,51                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77         | 2,94          | 0,079              |              | Algorithm converged. | -0,052        | 0,211              | 1,11                           |              | Algorithm converged. | 0,93                                       | 1,34          | 0,2485             |              | 0,90         |               | Algorithm converged. | 0,75 | 1,08 | 0,2288 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 88       | 19,3 | 71         | 80,7 | 41              | 17,7 | 30         | 73,2 | 1,53                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 3,66          | 0,075              |              | Algorithm converged. | -0,084        | 0,234              | 1,10                           |              | Algorithm converged. | 0,89                                       | 1,36          | 0,3656             |              | 0,91         |               | Algorithm converged. | 0,73 | 1,12 | 0,3371 |
|       |  | Missing                                  | 48       | 10,5 | 34         | 70,8 | 23              | 10,0 | 13         | 56,5 | 1,87                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 5,25          | 0,143              |              | Algorithm converged. | -0,097        | 0,383              | 1,25                           |              | Algorithm converged. | 0,84                                       | 1,87          | 0,2709             |              | 0,80         |               | Algorithm converged. | 0,53 | 1,19 | 0,2362 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |                      |                    |              |              |               |      |  |                      |      |      |        |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|------|--|----------------------|------|------|--------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |   |                    |              |              | Relative Risk |                      |                                |              | Relative Risk  |                               |                      |                    |              | CMH Test     |               |      |  |                      |      |      |        |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |      |  |                      |      |      |        |
|           | Vaccination status                  | Yes               | 103      | 22,6 | 87         | 84,5 | 50              | 21,6 | 36         | 72,0 | 2,11                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94               | 4,78         | 0,125        |               | Algorithm converged. | -0,018                         | 0,267        | 1,17           |                               | Algorithm converged. | 0,97               | 1,42         | 0,1025       | 0,6072        | 0,85 |  | Algorithm converged. | 0,70 | 1,03 | 0,0694 |
|           |                                     | No                | 326      | 71,5 | 250        | 76,7 | 166             | 71,9 | 115        | 69,3 | 1,46                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96               | 2,22         | 0,074        |               | Algorithm converged. | -0,010                         | 0,158        | 1,11           |                               | Algorithm converged. | 0,98               | 1,25         | 0,0905       |               | 0,90 |  | Algorithm converged. | 0,80 | 1,02 | 0,0760 |
| 120 Hours | All                                 | n/a               | 415      | 91,0 | 355        | 85,5 | 212             | 91,8 | 173        | 81,6 | 1,33                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86               | 2,08         | 0,039        |               | Algorithm converged. | -0,023                         | 0,102        | 1,05           |                               | Algorithm converged. | 0,97               | 1,13         | 0,2190       |               | 0,95 |  | Algorithm converged. | 0,88 | 1,03 | 0,2011 |
|           | Sex                                 | Male              | 209      | 45,8 | 188        | 90,0 | 113             | 48,9 | 94         | 83,2 | 1,81                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93               | 3,53         | 0,068        |               | Algorithm converged. | -0,012                         | 0,148        | 1,08           |                               | Algorithm converged. | 0,98               | 1,19         | 0,1047       | 0,4242        | 0,92 |  | Algorithm converged. | 0,84 | 1,02 | 0,0794 |
|           |                                     | Female            | 206      | 45,2 | 167        | 81,1 | 99              | 42,9 | 79         | 79,8 | 1,08                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59               | 1,98         | 0,013        |               | Algorithm converged. | -0,083                         | 0,108        | 1,02           |                               | Algorithm converged. | 0,90               | 1,14         | 0,7949       |               | 0,98 |  | Algorithm converged. | 0,87 | 1,11 | 0,7930 |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 59       | 12,9 | 48         | 81,4 | 26              | 11,3 | 21         | 80,8 | 1,04                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32               | 3,36         | 0,006        |               | Algorithm converged. | -0,175                         | 0,187        | 1,01           |                               | Algorithm converged. | 0,81               | 1,26         | 0,9495       | 0,7077        | 0,99 |  | Algorithm converged. | 0,79 | 1,24 | 0,9495 |
|           |                                     | >= 18 years       | 356      | 78,1 | 307        | 86,2 | 186             | 80,5 | 152        | 81,7 | 1,40                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87               | 2,26         | 0,045        |               | Algorithm converged. | -0,021                         | 0,111        | 1,06           |                               | Algorithm converged. | 0,97               | 1,14         | 0,1856       |               | 0,95 |  | Algorithm converged. | 0,88 | 1,03 | 0,1662 |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 76       | 16,7 | 63         | 82,9 | 37              | 16,0 | 29         | 78,4 | 1,34                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50               | 3,58         | 0,045        |               | Algorithm converged. | -0,112                         | 0,203        | 1,06           |                               | Algorithm converged. | 0,87               | 1,29         | 0,5785       | 0,9244        | 0,95 |  | Algorithm converged. | 0,78 | 1,15 | 0,5642 |
|           |                                     | >= 20 years       | 339      | 74,3 | 292        | 86,1 | 175             | 75,8 | 144        | 82,3 | 1,34                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81               | 2,20         | 0,038        |               | Algorithm converged. | -0,029                         | 0,106        | 1,05           |                               | Algorithm converged. | 0,97               | 1,14         | 0,2681       |               | 0,96 |  | Algorithm converged. | 0,88 | 1,04 | 0,2494 |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 130      | 28,5 | 118        | 90,8 | 70              | 30,3 | 64         | 91,4 | 0,92                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33               | 2,57         | -0,007       |               | Algorithm converged. | -0,089                         | 0,076        | 0,99           |                               | Algorithm converged. | 0,91               | 1,09         | 0,8751       | 0,2188        | 1,01 |  | Algorithm converged. | 0,92 | 1,10 | 0,8768 |
|           |                                     | >= 12             | 285      | 62,5 | 237        | 83,2 | 142             | 61,5 | 109        | 76,8 | 1,49                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91               | 2,46         | 0,064        |               | Algorithm converged. | -0,018                         | 0,146        | 1,08           |                               | Algorithm converged. | 0,98               | 1,20         | 0,1333       |               | 0,92 |  | Algorithm converged. | 0,83 | 1,02 | 0,1126 |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 317      | 69,5 | 282        | 89,0 | 167             | 72,3 | 144        | 86,2 | 1,29                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73               | 2,26         | 0,027        |               | Algorithm converged. | -0,035                         | 0,090        | 1,03           |                               | Algorithm converged. | 0,96               | 1,11         | 0,3957       | 0,3671        | 0,97 |  | Algorithm converged. | 0,90 | 1,04 | 0,3796 |
|           |                                     | Rest of the world | 98       | 21,5 | 73         | 74,5 | 45              | 19,5 | 29         | 64,4 | 1,61                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75               | 3,45         | 0,100        |               | Algorithm converged. | -0,064                         | 0,265        | 1,16           |                               | Algorithm converged. | 0,90               | 1,48         | 0,2485       |               | 0,87 |  | Algorithm converged. | 0,68 | 1,11 | 0,2190 |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 347      | 76,1 | 297        | 85,6 | 177             | 76,6 | 149        | 84,2 | 1,12                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68               | 1,85         | 0,014        |               | Algorithm converged. | -0,051                         | 0,079        | 1,02           |                               | Algorithm converged. | 0,94               | 1,10         | 0,6728       | 0,0940        | 0,98 |  | Algorithm converged. | 0,91 | 1,06 | 0,6683 |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |                                     | No                | 312      | 68,4 | 268        | 85,9 | 163             | 70,6 | 133        | 81,6 | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,28         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,114        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,15         | 0,2397         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2201       |
| 144 Hours | All                                 | n/a               | 404      | 88,6 | 360        | 89,1 | 199             | 86,1 | 170        | 85,4 | 1,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,31         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,094        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,12         | 0,2153         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,1929       |
|           | Sex                                 | Male              | 208      | 45,6 | 198        | 95,2 | 105             | 45,5 | 93         | 88,6 | 2,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 6,13         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,001       | 0,134        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,16         | 0,0602         | 0,3730                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,00         | 0,0308       |
|           |                                     | Female            | 196      | 43,0 | 162        | 82,7 | 94              | 40,7 | 77         | 81,9 | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,00         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,102        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,13         | 0,8781         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8774       |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 54       | 11,8 | 46         | 85,2 | 25              | 10,8 | 22         | 88,0 | 0,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 3,25         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,187       | 0,131        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,16         | 0,7271         | 0,4177                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,24         | 0,7384       |
|           |                                     | >= 18 years       | 350      | 76,8 | 314        | 89,7 | 174             | 75,3 | 148        | 85,1 | 1,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,63         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,108        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,13         | 0,1449         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1205       |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 70       | 15,4 | 62         | 88,6 | 35              | 15,2 | 30         | 85,7 | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 4,29         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,109       | 0,166        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,21         | 0,6866         | 0,8995                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,13         | 0,6767       |
|           |                                     | >= 20 years       | 334      | 73,2 | 298        | 89,2 | 164             | 71,0 | 140        | 85,4 | 1,42                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,47         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,102        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,12         | 0,2389         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2146       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 125      | 27,4 | 112        | 89,6 | 67              | 29,0 | 62         | 92,5 | 0,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 2,04         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,112       | 0,053        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,06         | 0,4848         | 0,0836                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,13         | 0,5068       |
|           |                                     | >= 12             | 279      | 61,2 | 248        | 88,9 | 132             | 57,1 | 108        | 81,8 | 1,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 3,17         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,005       | 0,146        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,19         | 0,0726         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,01         | 0,0496       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 306      | 67,1 | 281        | 91,8 | 155             | 67,1 | 139        | 89,7 | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,50         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,09         | 0,4606         | 0,3079                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4435       |
|           |                                     | Rest of the world | 98       | 21,5 | 79         | 80,6 | 44              | 19,0 | 31         | 70,5 | 1,74                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 3,95         | 0,102         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,257        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,42         | 0,2186         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,08         | 0,1819       |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 335      | 73,5 | 296        | 88,4 | 167             | 72,3 | 146        | 87,4 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,92         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,052       | 0,070        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,08         | 0,7644         | 0,0406                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7616       |
|           |                                     | >= 80 kg          | 69       | 15,1 | 64         | 92,8 | 32              | 13,9 | 24         | 75,0 | 4,27                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,27                     | 14,33        | 0,178         | Algorithm converged. | 0,016        | 0,340        | 1,24          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,53         | 0,0480         |                               | 0,81     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,00         | 0,0136       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                      |              |              |               |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                                | CMH Test      |                      |              |              |               |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                                     | No                | 305      | 66,9 | 273        | 89,5 | 154             | 66,7 | 131        | 85,1 | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,66         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,110        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,14         | 0,1922         |                                | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,03         | 0,1668        |
| 168 Hours | All                                 | n/a               | 403      | 88,4 | 369        | 91,6 | 197             | 85,3 | 174        | 88,3 | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,51         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,085        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,10         | 0,2299         |                                | 0,96          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,02         | 0,2043        |
|           | Sex                                 | Male              | 203      | 44,5 | 193        | 95,1 | 104             | 45,0 | 97         | 93,3 | 1,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 3,77         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,039        | 0,075        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,08         | 0,5339         | 0,4955                         | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,5136        |
|           |                                     | Female            | 200      | 43,9 | 176        | 88,0 | 93              | 40,3 | 77         | 82,8 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 3,03         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,037        | 0,141        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,18         | 0,2590         |                                | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,05         | 0,2280        |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 52       | 11,4 | 47         | 90,4 | 24              | 10,4 | 21         | 87,5 | 1,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 6,15         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,126        | 0,184        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,23         | 0,7168         | 0,9650                         | 0,97          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,15         | 0,7051        |
|           |                                     | >= 18 years       | 351      | 77,0 | 322        | 91,7 | 173             | 74,9 | 153        | 88,4 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,65         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,089        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,10         | 0,2497         |                                | 0,96          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03         | 0,2231        |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 67       | 14,7 | 62         | 92,5 | 34              | 14,7 | 29         | 85,3 | 2,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 7,97         | 0,072         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,207        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,27         | 0,3035         | 0,5037                         | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,08         | 0,2518        |
|           |                                     | >= 20 years       | 336      | 73,7 | 307        | 91,4 | 163             | 70,6 | 145        | 89,0 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,44         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,09         | 0,4074         |                                | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04         | 0,3875        |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 128      | 28,1 | 118        | 92,2 | 67              | 29,0 | 63         | 94,0 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 2,49         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,092        | 0,055        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,06         | 0,6219         | 0,1384                         | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,6369        |
|           |                                     | >= 12             | 275      | 60,3 | 251        | 91,3 | 130             | 56,3 | 111        | 85,4 | 1,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 3,40         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,010        | 0,128        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,16         | 0,1021         |                                | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,01         | 0,0729        |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 306      | 67,1 | 290        | 94,8 | 160             | 69,3 | 148        | 92,5 | 1,47                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 3,19         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,071        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,08         | 0,3547         | 0,2735                         | 0,98          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,03         | 0,3278        |
|           |                                     | Rest of the world | 97       | 21,3 | 79         | 81,4 | 37              | 16,0 | 26         | 70,3 | 1,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 4,44         | 0,112         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,278        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,46         | 0,2088         |                                | 0,86          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,09         | 0,1618        |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 334      | 73,2 | 306        | 91,6 | 166             | 71,9 | 151        | 91,0 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 2,09         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,059        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,07         | 0,8087         | 0,0470                         | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,05         | 0,8065        |
|           |                                     | >= 80 kg          | 69       | 15,1 | 63         | 91,3 | 31              | 13,4 | 23         | 74,2 | 3,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14                     | 11,66        | 0,171         | Algorithm converged. | 0,003         | 0,339        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,53         | 0,0645         |                                | 0,81          | Algorithm converged. | 0,65         | 1,01         | 0,0233        |

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





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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level             | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |                      |              |               |        |
|-----------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|           |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    |                      |              | Relative Risk |                    |                                |              | Relative Risk  |                               |               |                    |                      | CMH Test     |               |        |
|           |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
| 192 Hours | All                                      | n/a               | 406      | 89,0 | 369        | 90,9 | 197             | 85,3 | 180        | 91,4 | 0,94                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 1,72          | -0,005             | Algorithm converged. | -0,053       | 0,043         | 0,99               | Algorithm converged.           | 0,94         | 1,05           | 0,8438                        |               | 1,01               | Algorithm converged. | 0,95         | 1,06          | 0,8454 |
|           | Sex                                      | Male              | 204      | 44,7 | 193        | 94,6 | 105             | 45,5 | 99         | 94,3 | 1,06                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38         | 2,96          | 0,003              | Algorithm converged. | -0,051       | 0,057         | 1,00               | Algorithm converged.           | 0,95         | 1,06           | 0,9072                        | 0,8033        | 1,00               | Algorithm converged. | 0,94         | 1,06          | 0,9065 |
|           |  | Female            | 202      | 44,3 | 176        | 87,1 | 92              | 39,8 | 81         | 88,0 | 0,92                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43         | 1,95          | -0,009             | Algorithm converged. | -0,090       | 0,072         | 0,99               | Algorithm converged.           | 0,90         | 1,09           | 0,8241                        |               | 1,01               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,11          | 0,8267 |
|           | Age -1                                   | < 18 years        | 52       | 11,4 | 46         | 88,5 | 24              | 10,4 | 22         | 91,7 | 0,70                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 3,74          | -0,032             | Algorithm converged. | -0,173       | 0,109         | 0,97               | Algorithm converged.           | 0,83         | 1,13           | 0,6538                        | 0,6901        | 1,04               | Algorithm converged. | 0,89         | 1,21          | 0,6742 |
|           |  | >= 18 years       | 354      | 77,6 | 323        | 91,2 | 173             | 74,9 | 158        | 91,3 | 0,99                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 1,89          | -0,001             | Algorithm converged. | -0,052       | 0,050         | 1,00               | Algorithm converged.           | 0,94         | 1,06           | 0,9736                        |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,95         | 1,06          | 0,9737 |
|           | Age -2                                   | < 20 years        | 68       | 14,9 | 62         | 91,2 | 34              | 14,7 | 30         | 88,2 | 1,38                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36         | 5,25          | 0,029              | Algorithm converged. | -0,098       | 0,157         | 1,03               | Algorithm converged.           | 0,90         | 1,19           | 0,6538                        | 0,5456        | 0,97               | Algorithm converged. | 0,84         | 1,12          | 0,6394 |
|           |  | >= 20 years       | 338      | 74,1 | 307        | 90,8 | 163             | 70,6 | 150        | 92,0 | 0,86                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44         | 1,69          | -0,012             | Algorithm converged. | -0,064       | 0,040         | 0,99               | Algorithm converged.           | 0,93         | 1,04           | 0,6498                        |               | 1,01               | Algorithm converged. | 0,96         | 1,07          | 0,6580 |
|           | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 131      | 28,7 | 121        | 92,4 | 63              | 27,3 | 60         | 95,2 | 0,61                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16         | 2,28          | -0,029             | Algorithm converged. | -0,098       | 0,041         | 0,97               | Algorithm converged.           | 0,90         | 1,04           | 0,4173                        | 0,4728        | 1,03               | Algorithm converged. | 0,96         | 1,11          | 0,4550 |
|           |  | >= 12             | 275      | 60,3 | 248        | 90,2 | 134             | 58,0 | 120        | 89,6 | 1,07                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54         | 2,12          | 0,006              | Algorithm converged. | -0,056       | 0,069         | 1,01               | Algorithm converged.           | 0,94         | 1,08           | 0,8439                        |               | 0,99               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,06          | 0,8425 |
|           | Geographic region                        | Japan/Asia        | 308      | 67,5 | 291        | 94,5 | 153             | 66,2 | 144        | 94,1 | 1,07                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47         | 2,46          | 0,004              | Algorithm converged. | -0,042       | 0,049         | 1,00               | Algorithm converged.           | 0,96         | 1,05           | 0,8750                        | 0,7335        | 1,00               | Algorithm converged. | 0,95         | 1,05          | 0,8738 |
|           |  | Rest of the world | 98       | 21,5 | 78         | 79,6 | 44              | 19,0 | 36         | 81,8 | 0,87                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35         | 2,15          | -0,022             | Algorithm converged. | -0,161       | 0,117         | 0,97               | Algorithm converged.           | 0,82         | 1,15           | 0,7527                        |               | 1,03               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,22          | 0,7586 |
|           | Body weight                              | < 80 kg           | 341      | 74,8 | 311        | 91,2 | 164             | 71,0 | 155        | 94,5 | 0,60                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28         | 1,30          | -0,033             | Algorithm converged. | -0,079       | 0,013         | 0,96               | Algorithm converged.           | 0,92         | 1,01           | 0,1578                        | 0,0427        | 1,04               | Algorithm converged. | 0,99         | 1,09          | 0,1924 |
|           |  | >= 80 kg          | 65       | 14,3 | 58         | 89,2 | 33              | 14,3 | 25         | 75,8 | 2,65                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87         | 8,11          | 0,135              | Algorithm converged. | -0,030       | 0,299         | 1,18               | Algorithm converged.           | 0,95         | 1,45           | 0,1278                        |               | 0,85               | Algorithm converged. | 0,69         | 1,05          | 0,0816 |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,5  | 6          | 85,7 | 6               | 2,6  | 4          | 66,7 | 3,00                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 45,24         | 0,190              | Algorithm converged. | -0,267       | 0,648         | 1,29               | Algorithm converged.           | 0,68         | 2,44           | 0,4426                        | NE            | 0,78               | Algorithm converged. | 0,41         | 1,48          | 0,4350 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |                  |   |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |              |               |                    |   |              |               |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|------------------|---|---------------|--------------------------------|----------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              | Interaction Test |   | Relative Risk |                                | CMH Test       |              |               |                    |   |              |               |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk    | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | A/H3                                     | 354      | 77,6 | 324        | 91,5 | 166             | 71,9 | 155        | 93,4  | 0,77                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 1,57         | -0,018        | Algorithm converged.  | -0,066       | 0,029        | 0,98             | Algorithm converged.                                | 0,93          | 1,03                           | 0,4463         |              |               | 1,02               | Algorithm converged.                                | 0,97         | 1,07          | 0,4664 |
|       |  | B  | 29       | 6,4  | 24         | 82,8 | 18              | 7,8  | 14         | 77,8  | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 5,97         | 0,050         | Algorithm converged.  | -0,186       | 0,286        | 1,06             | Algorithm converged.                                | 0,79          | 1,43                           | 0,6827         |              |               | 0,94               | Algorithm converged.                                | 0,70         | 1,27          | 0,6764 |
|       |  | Miscellaneous                            | 16       | 3,5  | 15         | 93,8 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                                |                |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,5083 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 361      | 79,2 | 330        | 91,4 | 172             | 74,5 | 159        | 92,4  | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 1,71         | -0,010        | Algorithm converged.  | -0,059       | 0,039        | 0,99             | Algorithm converged.                                | 0,94          | 1,04                           | 0,6798         | NE           |               | 1,01               | Algorithm converged.                                | 0,96         | 1,07          | 0,6868 |
|       |  | B  | 29       | 6,4  | 24         | 82,8 | 18              | 7,8  | 14         | 77,8  | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 5,97         | 0,050         | Algorithm converged.  | -0,186       | 0,286        | 1,06             | Algorithm converged.                                | 0,79          | 1,43                           | 0,6827         |              |               | 0,94               | Algorithm converged.                                | 0,70         | 1,27          | 0,6764 |
|       |  | Miscellaneous                            | 16       | 3,5  | 15         | 93,8 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                                |                |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,5083 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 214      | 46,9 | 200        | 93,5 | 106             | 45,9 | 95         | 89,6  | 1,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 3,78         | 0,038         | Algorithm converged.  | -0,028       | 0,105        | 1,04             | Algorithm converged.                                | 0,97          | 1,12                           | 0,2660         | 0,0623       |               | 0,96               | Algorithm converged.                                | 0,89         | 1,03          | 0,2296 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 192      | 42,1 | 169        | 88,0 | 91              | 39,4 | 85         | 93,4  | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20                     | 1,32         | -0,054        | Algorithm converged.  | -0,122       | 0,015        | 0,94             | Algorithm converged.                                | 0,87          | 1,02                           | 0,1232         |              |               | 1,06               | Algorithm converged.                                | 0,98         | 1,14          | 0,1636 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 164      | 36,0 | 149        | 90,9 | 81              | 35,1 | 70         | 86,4  | 1,56                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 3,57         | 0,044         | Algorithm converged.  | -0,042       | 0,131        | 1,05             | Algorithm converged.                                | 0,95          | 1,16                           | 0,3221         | NE           |               | 0,95               | Algorithm converged.                                | 0,86         | 1,05          | 0,2901 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 117      | 25,7 | 107        | 91,5 | 60              | 26,0 | 60         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                                |                |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,0201 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 84       | 18,4 | 78         | 92,9 | 35              | 15,2 | 34         | 97,1  | 0,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 3,30         | -0,043        | Algorithm converged.  | -0,121       | 0,035        | 0,96             | Algorithm converged.                                | 0,88          | 1,04                           | 0,2816         |              |               | 1,05               | Algorithm converged.                                | 0,96         | 1,14          | 0,3673 |

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





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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Had Been Alleviated at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                          | Level                                    | (N=456)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |              |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |  | CMH Test |              |              |
|-------|-------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------|--|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--|----------|--------------|--------------|
|       |                               |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      |   |              | Relative Risk |                      |              |  | Relative Risk                  |                               |               |  |          |              |              |
|       |                               |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL   | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   |          | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |                               | > 24 to <= 48 hours                      | 108      | 23,7 | 94         | 87,0 | 49              | 21,2 | 45         | 91,8  | 0,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 1,92         | -0,048        | Algorithm converged. | -0,147  | 0,051        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,06   | 0,3421                         |                               | 1,06          | Algorithm converged.   | 0,94     | 1,18         | 0,3833       |
|       | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 88       | 19,3 | 81         | 92,0 | 40              | 17,3 | 35         | 87,5  | 1,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 5,57         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,072  | 0,163        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,20   | 0,4529                         | 0,2958                        | 0,95          | Algorithm converged.   | 0,83     | 1,09         | 0,4153       |
|       |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 69       | 15,1 | 64         | 92,8 | 44              | 19,0 | 43         | 97,7  | 0,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 2,64         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,125  | 0,026        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,03   | 0,1999                         |                               | 1,05          | Algorithm converged.   | 0,97     | 1,14         | 0,2524       |
|       |                               | Dosing > 4 hours from food intake        | 48       | 10,5 | 41         | 85,4 | 16              | 6,9  | 15         | 93,8  | 0,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 3,44         | -0,083        | Algorithm converged. | -0,238  | 0,072        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,08   | 0,2895                         |                               | 1,10          | Algorithm converged.   | 0,92     | 1,30         | 0,3865       |
|       |                               | Missing                                  | 19       | 4,2  | 18         | 94,7 | 11              | 4,8  | 9          | 81,8  | 4,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 50,23        | 0,129         | Algorithm converged. | -0,120  | 0,378        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,56   | 0,3350                         |                               | 0,86          | Algorithm converged.   | 0,64     | 1,16         | 0,2638       |
|       | Vaccination status            | Yes                                      | 51       | 11,2 | 45         | 88,2 | 24              | 10,4 | 24         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |               |                      | *            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.58670972 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                | 0,0251                        | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.58670972 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |          |              | 0,0818       |
|       |                               | No                                       | 173      | 37,9 | 159        | 91,9 | 87              | 37,7 | 78         | 89,7  | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 3,16         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,053  | 0,098        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,11   | 0,5625                         |                               | 0,98          | Algorithm converged.   | 0,90     | 1,06         | 0,5470       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Cough

|                                     |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |          |              |              |              |   |                  |         |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                                |                         | log-rank |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
| Name                                | Level             | n                          | %    | n          | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median        | 95% Upper CL for Median | p-value  | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
| All                                 | n/a               | 308                        | 67,5 | 294        | 95,5 | 14       | 4,5 | 16,6          | 13,7                | 20,0                | 38,3           | 30,3                    | 43,5                    | 171             | 74,0 | 162                 | 94,7 | 9        | 5,3  | 28,1          | 19,9                | 32,0                | 61,4           | 44,8                           | 69,5                    | 0,0083   | 0,77         | 0,64         | 0,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0004  |               |
| Sex                                 | Male              | 155                        | 34,0 | 150        | 96,8 | 5        | 3,2 | 13,8          | 8,3                 | 18,4                | 31,3           | 22,6                    | 38,9                    | 87              | 37,7 | 83                  | 95,4 | 4        | 4,6  | 21,7          | 16,0                | 37,2                | 52,0           | 43,5                           | 69,1                    | 0,0095   | 0,70         | 0,54         | 0,92         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3958           | 0,0019  |               |
|                                     | Female            | 153                        | 33,6 | 144        | 94,1 | 9        | 5,9 | 20,2          | 14,3                | 22,9                | 45,8           | 33,6                    | 55,1                    | 84              | 36,4 | 79                  | 94,0 | 5        | 6,0  | 31,1          | 19,6                | 41,4                | 67,5           | 44,6                           | 79,4                    | 0,1720   | 0,83         | 0,63         | 1,09         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0520  |               |
| Age -1                              | < 18 years        | 47                         | 10,3 | 43         | 91,5 | 4        | 8,5 | 13,7          | 7,1                 | 23,3                | 44,0           | 22,8                    | 74,7                    | 22              | 9,5  | 21                  | 95,5 | 1        | 4,5  | 38,3          | 6,5                 | 46,0                | 67,7           | 38,3                           | 92,7                    | 0,6134   | 0,87         | 0,52         | 1,47         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5964           | 0,2498  |               |
|                                     | >= 18 years       | 261                        | 57,2 | 251        | 96,2 | 10       | 3,8 | 18,4          | 13,9                | 20,2                | 37,1           | 29,6                    | 42,5                    | 149             | 64,5 | 141                 | 94,6 | 8        | 5,4  | 28,1          | 19,5                | 32,0                | 57,0           | 44,6                           | 69,5                    | 0,0060   | 0,75         | 0,61         | 0,92         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0007  |               |
| Age -2                              | < 20 years        | 58                         | 12,7 | 54         | 93,1 | 4        | 6,9 | 9,8           | 7,1                 | 22,0                | 39,0           | 22,6                    | 60,5                    | 31              | 13,4 | 28                  | 90,3 | 3        | 9,7  | 38,3          | 6,5                 | 64,1                | 76,3           | 44,4                           | 118,0                   | 0,0748   | 0,66         | 0,42         | 1,05         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3649           | 0,0348  |               |
|                                     | >= 20 years       | 250                        | 54,8 | 240        | 96,0 | 10       | 4,0 | 18,7          | 14,1                | 20,7                | 38,2           | 30,3                    | 43,4                    | 140             | 60,6 | 134                 | 95,7 | 6        | 4,3  | 25,4          | 19,5                | 31,8                | 54,6           | 44,2                           | 68,7                    | 0,0483   | 0,81         | 0,65         | 1,00         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0042  |               |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 79                         | 17,3 | 77         | 97,5 | 2        | 2,5 | 12,1          | 6,4                 | 15,3                | 22,9           | 16,8                    | 31,6                    | 40              | 17,3 | 39                  | 97,5 | 1        | 2,5  | 24,8          | 7,2                 | 38,7                | 44,3           | 31,5                           | 69,1                    | 0,1186   | 0,73         | 0,50         | 1,08         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8448           | 0,0177  |               |
|                                     | >= 12             | 229                        | 50,2 | 217        | 94,8 | 12       | 5,2 | 19,9          | 15,2                | 21,9                | 43,4           | 34,6                    | 50,2                    | 131             | 56,7 | 123                 | 93,9 | 8        | 6,1  | 28,1          | 19,9                | 38,4                | 64,1           | 48,4                           | 77,7                    | 0,0267   | 0,78         | 0,62         | 0,97         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0066  |               |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 216                        | 47,4 | 210        | 97,2 | 6        | 2,8 | 13,8          | 9,1                 | 16,5                | 28,3           | 22,0                    | 37,1                    | 123             | 53,2 | 120                 | 97,6 | 3        | 2,4  | 28,3          | 18,7                | 38,3                | 54,6           | 44,4                           | 69,1                    | 0,0041   | 0,72         | 0,57         | 0,90         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5334           | <.0001  |               |
|                                     | Rest of the world | 92                         | 20,2 | 84         | 91,3 | 8        | 8,7 | 30,3          | 19,9                | 40,4                | 65,1           | 49,6                    | 74,7                    | 48              | 20,8 | 42                  | 87,5 | 6        | 12,5 | 26,8          | 17,2                | 39,7                | 71,1           | 37,9                           | 110,5                   | 0,3198   | 0,83         | 0,57         | 1,20         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5798  |               |
| Body weight                         | < 80 kg           | 246                        | 53,9 | 234        | 95,1 | 12       | 4,9 | 15,2          | 12,6                | 19,4                | 33,8           | 27,2                    | 42,1                    | 138             | 59,7 | 131                 | 94,9 | 7        | 5,1  | 28,3          | 19,5                | 37,9                | 54,6           | 44,6                           | 68,7                    | 0,0579   | 0,81         | 0,66         | 1,01         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3287           | 0,0025  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Cough

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |      |      |      |      |       | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |        |
|--|--|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|------|-------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|-------|--------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|--------|
|  |  | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |       | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |       | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
|  | >= 80 kg                                 | 62                         | 13,6 | 60         | 96,8 | 2        | 3,2  | 22,2          | 13,7 | 32,0 | 45,7 | 32,0 | 57,4  | 33              | 14,3 | 31                  | 93,9  | 2        | 6,1  | 25,4          | 15,5 | 43,5 | 77,7 | 37,2 | 86,6  | 0,0376                         | 0,63         | 0,40 | 0,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0441 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 4                          | 0,9  | 3          | 75,0 | 1        | 25,0 | 9,1           | 6,9  | 72,9 | 42,1 | 6,9  | NE    | 7               | 3,0  | 6                   | 85,7  | 1        | 14,3 | 31,3          | 21,1 | 92,4 | 92,4 | 21,1 | 251,1 | 0,4311                         | 0,56         | 0,13 | 2,39 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -             | 0,2231 |
|  | A/H3                                     | 267                        | 58,6 | 257        | 96,3 | 10       | 3,7  | 15,3          | 13,4 | 19,9 | 37,1 | 28,3 | 42,4  | 141             | 61,0 | 135                 | 95,7  | 6        | 4,3  | 28,1          | 19,5 | 32,0 | 57,0 | 44,6 | 69,2  | 0,0228                         | 0,79         | 0,64 | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0010 |
|  | B  | 25                         | 5,5  | 23         | 92,0 | 2        | 8,0  | 28,0          | 5,1  | 41,7 | 51,0 | 28,0 | 107,5 | 17              | 7,4  | 15                  | 88,2  | 2        | 11,8 | 38,7          | 8,2  | 71,1 | 71,9 | 28,1 | 176,3 | 0,2113                         | 0,66         | 0,34 | 1,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2862 |
|  | Miscellaneous                            | 12                         | 2,6  | 11         | 91,7 | 1        | 8,3  | 16,2          | 3,2  | 52,4 | 53,0 | 4,7  | 93,0  | 6               | 2,6  | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 15,5          | 0,1  | 44,0 | 37,0 | 0,1  | 62,2  | 0,3571                         | 1,62         | 0,57 | 4,58 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,5074 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 271                        | 59,4 | 260        | 95,9 | 11       | 4,1  | 15,3          | 13,2 | 19,7 | 37,1 | 28,3 | 42,4  | 148             | 64,1 | 141                 | 95,3  | 7        | 4,7  | 28,1          | 19,6 | 32,0 | 62,1 | 44,8 | 71,4  | 0,0103                         | 0,76         | 0,62 | 0,94 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2342        | 0,0004 |
|  | B  | 25                         | 5,5  | 23         | 92,0 | 2        | 8,0  | 28,0          | 5,1  | 41,7 | 51,0 | 28,0 | 107,5 | 17              | 7,4  | 15                  | 88,2  | 2        | 11,8 | 38,7          | 8,2  | 71,1 | 71,9 | 28,1 | 176,3 | 0,2113                         | 0,66         | 0,34 | 1,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2862 |
|  | Miscellaneous                            | 12                         | 2,6  | 11         | 91,7 | 1        | 8,3  | 16,2          | 3,2  | 52,4 | 53,0 | 4,7  | 93,0  | 6               | 2,6  | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 15,5          | 0,1  | 44,0 | 37,0 | 0,1  | 62,2  | 0,3571                         | 1,62         | 0,57 | 4,58 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,5074 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 155                        | 34,0 | 151        | 97,4 | 4        | 2,6  | 13,7          | 8,0  | 18,9 | 30,3 | 21,9 | 38,2  | 92              | 39,8 | 86                  | 93,5  | 6        | 6,5  | 28,1          | 18,7 | 37,9 | 57,0 | 43,4 | 69,5  | <.0001                         | 0,58         | 0,45 | 0,76 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0085        | <.0001 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 153                        | 33,6 | 143        | 93,5 | 10       | 6,5  | 20,2          | 14,3 | 23,3 | 44,4 | 37,1 | 62,8  | 79              | 34,2 | 76                  | 96,2  | 3        | 3,8  | 25,4          | 18,1 | 39,7 | 65,0 | 44,6 | 80,6  | 0,9231                         | 0,99         | 0,75 | 1,30 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2598 |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 119                        | 26,1 | 116        | 97,5 | 3        | 2,5  | 14,3          | 12,6 | 19,1 | 37,5 | 22,1 | 45,2  | 70              | 30,3 | 66                  | 94,3  | 4        | 5,7  | 25,8          | 13,2 | 39,1 | 68,7 | 44,2 | 76,3  | 0,0115                         | 0,68         | 0,50 | 0,92 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7267        | 0,0066 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 87                         | 19,1 | 84         | 96,6 | 3        | 3,4  | 13,5          | 6,8  | 19,4 | 32,9 | 20,7 | 45,2  | 49              | 21,2 | 48                  | 98,0  | 1        | 2,0  | 25,4          | 12,3 | 43,5 | 62,1 | 38,7 | 71,7  | 0,3295                         | 0,84         | 0,59 | 1,20 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0568 |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 63                         | 13,8 | 58         | 92,1 | 5        | 7,9  | 20,1          | 9,1  | 23,3 | 30,3 | 23,3 | 43,4  | 28              | 12,1 | 27                  | 96,4  | 1        | 3,6  | 34,3          | 5,9  | 44,4 | 51,9 | 39,7 | 79,4  | 0,2277                         | 0,75         | 0,48 | 1,19 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0605 |
|  | Missing                                  | 39                         | 8,6  | 36         | 92,3 | 3        | 7,7  | 34,6          | 8,1  | 52,0 | 61,6 | 38,9 | 94,0  | 24              | 10,4 | 21                  | 87,5  | 3        | 12,5 | 28,8          | 12,8 | 42,2 | 45,3 | 29,2 | 85,0  | 0,9867                         | 1,00         | 0,58 | 1,71 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8268 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Cough

|                    |     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |          |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |               |   |        |        |
|--------------------|-----|----------------------------|------|------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|--------------|--------------------------------|------|------------------|---------------|---|--------|--------|
|                    |     | Patients                   |      | with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                |      | Interaction Test | Peto-Prentice |   |        |        |
| Vaccination status | Yes | 70                         | 15,4 | 67         | 95,7 | 3        | 4,3 | 14,3          | 7,5  | 21,0 | 25,4 | 21,0 | 33,8 | 39              | 16,9 | 38                  | 97,4 | 1        | 2,6 | 30,9          | 8,2  | 50,3 | 69,5 | 44,6     | 93,4         | 0,0826                         | 0,70 | 0,47             | 1,05          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4517 | 0,0077 |
|                    | No  | 238                        | 52,2 | 227        | 95,4 | 11       | 4,6 | 18,6          | 13,7 | 20,8 | 41,7 | 32,9 | 46,0 | 132             | 57,1 | 124                 | 93,9 | 8        | 6,1 | 28,1          | 19,6 | 32,0 | 53,6 | 44,2     | 69,2         | 0,0483                         | 0,80 | 0,64             | 1,00          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0127 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Sore Throat

|                                     |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |         |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
| Name                                | Level             | n                          | %    | n                   | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
| All                                 | n/a               | 249                        | 54,6 | 244                 | 98,0 | 5        | 2,0 | 13,3          | 7,9                 | 17,4                | 31,5           | 27,3                    | 39,2                    | 119             | 51,5 | 116                 | 97,5  | 3        | 2,5 | 21,1          | 12,8                | 26,2                | 40,5           | 31,8                    | 48,3                    | 0,0386                         | 0,79         | 0,63         | 0,99         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0302  |               |
| Sex                                 | Male              | 115                        | 25,2 | 112                 | 97,4 | 3        | 2,6 | 18,3          | 11,3                | 22,7                | 36,6           | 27,7                    | 45,1                    | 59              | 25,5 | 58                  | 98,3  | 1        | 1,7 | 21,7          | 7,1                 | 26,2                | 37,0           | 26,2                    | 47,5                    | 0,4674                         | 0,89         | 0,65         | 1,22         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3073           | 0,6073  |               |
|                                     | Female            | 134                        | 29,4 | 132                 | 98,5 | 2        | 1,5 | 7,9           | 6,4                 | 14,6                | 27,9           | 21,9                    | 38,9                    | 60              | 26,0 | 58                  | 96,7  | 2        | 3,3 | 20,8          | 7,8                 | 31,6                | 43,5           | 31,6                    | 54,6                    | 0,0379                         | 0,72         | 0,53         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0151  |               |
| Age -1                              | < 18 years        | 33                         | 7,2  | 32                  | 97,0 | 1        | 3,0 | 9,2           | 6,8                 | 17,6                | 24,5           | 15,2                    | 44,1                    | 16              | 6,9  | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3 | 6,7           | 1,9                 | 26,2                | 27,2           | 6,6                     | 47,5                    | 0,8849                         | 0,96         | 0,52         | 1,77         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5672           | 0,7543  |               |
|                                     | >= 18 years       | 216                        | 47,4 | 212                 | 98,1 | 4        | 1,9 | 13,5          | 7,5                 | 18,5                | 32,1           | 27,6                    | 39,4                    | 103             | 44,6 | 101                 | 98,1  | 2        | 1,9 | 22,1          | 13,7                | 28,9                | 43,4           | 32,3                    | 49,6                    | 0,0272                         | 0,76         | 0,60         | 0,97         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0172  |               |
| Age -2                              | < 20 years        | 38                         | 8,3  | 37                  | 97,4 | 1        | 2,6 | 9,2           | 6,8                 | 17,6                | 26,2           | 15,2                    | 43,7                    | 22              | 9,5  | 21                  | 95,5  | 1        | 4,5 | 6,7           | 1,9                 | 26,2                | 29,9           | 6,7                     | 78,6                    | 0,3979                         | 0,79         | 0,46         | 1,36         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8656           | 0,7295  |               |
|                                     | >= 20 years       | 211                        | 46,3 | 207                 | 98,1 | 4        | 1,9 | 13,6          | 7,5                 | 18,5                | 32,1           | 27,6                    | 39,8                    | 97              | 42,0 | 95                  | 97,9  | 2        | 2,1 | 22,7          | 13,9                | 28,9                | 40,6           | 32,3                    | 49,2                    | 0,0616                         | 0,79         | 0,62         | 1,01         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0329  |               |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 58                         | 12,7 | 57                  | 98,3 | 1        | 1,7 | 7,0           | 4,9                 | 13,1                | 25,2           | 13,3                    | 39,2                    | 24              | 10,4 | 24                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 13,1          | 3,0                 | 20,8                | 28,0           | 13,5                    | 44,1                    | 0,4703                         | 0,84         | 0,52         | 1,36         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8348           | 0,4235  |               |
|                                     | >= 12             | 191                        | 41,9 | 187                 | 97,9 | 4        | 2,1 | 14,9          | 8,6                 | 20,3                | 33,3           | 28,0                    | 43,7                    | 95              | 41,1 | 92                  | 96,8  | 3        | 3,2 | 24,2          | 13,7                | 28,9                | 44,3           | 32,4                    | 54,6                    | 0,0629                         | 0,79         | 0,61         | 1,01         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0467  |               |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 181                        | 39,7 | 179                 | 98,9 | 2        | 1,1 | 9,1           | 6,8                 | 14,6                | 27,9           | 22,7                    | 37,1                    | 86              | 37,2 | 85                  | 98,8  | 1        | 1,2 | 19,8          | 8,8                 | 26,2                | 39,8           | 30,4                    | 49,6                    | 0,0190                         | 0,73         | 0,56         | 0,95         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4632           | 0,0241  |               |
|                                     | Rest of the world | 68                         | 14,9 | 65                  | 95,6 | 3        | 4,4 | 22,5          | 10,1                | 28,0                | 39,2           | 29,6                    | 47,9                    | 33              | 14,3 | 31                  | 93,9  | 2        | 6,1 | 24,2          | 4,9                 | 31,6                | 43,4           | 28,3                    | 61,5                    | 0,5646                         | 0,88         | 0,57         | 1,35         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,6070  |               |
| Body weight                         | < 80 kg           | 201                        | 44,1 | 198                 | 98,5 | 3        | 1,5 | 11,3          | 7,1                 | 15,7                | 30,8           | 25,3                    | 38,9                    | 95              | 41,1 | 92                  | 96,8  | 3        | 3,2 | 20,8          | 8,8                 | 26,1                | 37,0           | 28,9                    | 47,5                    | 0,0531                         | 0,78         | 0,61         | 1,00         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7300           | 0,0689  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Sore Throat

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |      |               |     |      |      |      |       | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |                  |  |               |  |   |        |  |        |
|--|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|-----|------|------|------|-------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|--------------------------------|------|--------------|------|------------------|--|---------------|--|---|--------|--|--------|
|  |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |     |      |      |      |       | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                       |      | Hazard Ratio |      | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |   |        |  |        |
|  | >= 80 kg                                 | 48                         | 10,5 | 46                  | 95,8  | 2        | 4,2  | 19,6          | 7,9 | 27,3 | 38,7 | 27,0 | 50,2  | 24              | 10,4 | 24                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 29,4          | 2,0  | 43,5 | 49,5 | 37,2 | 71,9 | 0,4531                         | 0,83 | 0,50         | 1,36 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,2161 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 4                          | 0,9  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 9,1           | 6,9 | 39,8 | 25,5 | 6,9  | 109,1 | 4               | 1,7  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 34,3          | 21,1 | 54,6 | 51,0 | 21,1 | 78,6 | 0,8412                         | 0,86 | 0,19         | 3,92 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -      |  | 0,3865 |
|  | A/H3                                     | 211                        | 46,3 | 208                 | 98,6  | 3        | 1,4  | 12,4          | 7,5 | 17,4 | 31,5 | 27,0 | 38,9  | 100             | 43,3 | 98                  | 98,0  | 2        | 2,0  | 19,3          | 8,8  | 27,8 | 37,9 | 31,6 | 47,5 | 0,0449                         | 0,78 | 0,61         | 0,99 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,0723 |
|  | B  | 24                         | 5,3  | 23                  | 95,8  | 1        | 4,2  | 20,9          | 2,6 | 27,7 | 44,6 | 21,0 | 73,7  | 10              | 4,3  | 9                   | 90,0  | 1        | 10,0 | 28,1          | 4,0  | 67,2 | 64,5 | 4,0  | 93,4 | 0,3987                         | 0,72 | 0,33         | 1,56 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,4086 |
|  | Miscellaneous                            | 10                         | 2,2  | 9                   | 90,0  | 1        | 10,0 | 6,8           | 3,2 | 28,2 | 20,9 | 3,2  | 43,8  | 5               | 2,2  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,2          | 23,4 | 44,3 | 24,8 | 23,4 | 97,6 | 0,7336                         | 0,83 | 0,27         | 2,49 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,4118 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 215                        | 47,1 | 212                 | 98,6  | 3        | 1,4  | 11,3          | 7,5 | 17,4 | 31,5 | 27,0 | 38,9  | 104             | 45,0 | 102                 | 98,1  | 2        | 1,9  | 19,8          | 11,4 | 27,8 | 39,5 | 31,6 | 48,3 | 0,0419                         | 0,78 | 0,62         | 0,99 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9370 |  | 0,0538 |
|  | B  | 24                         | 5,3  | 23                  | 95,8  | 1        | 4,2  | 20,9          | 2,6 | 27,7 | 44,6 | 21,0 | 73,7  | 10              | 4,3  | 9                   | 90,0  | 1        | 10,0 | 28,1          | 4,0  | 67,2 | 64,5 | 4,0  | 93,4 | 0,3987                         | 0,72 | 0,33         | 1,56 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,4086 |
|  | Miscellaneous                            | 10                         | 2,2  | 9                   | 90,0  | 1        | 10,0 | 6,8           | 3,2 | 28,2 | 20,9 | 3,2  | 43,8  | 5               | 2,2  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 24,2          | 23,4 | 44,3 | 24,8 | 23,4 | 97,6 | 0,7336                         | 0,83 | 0,27         | 2,49 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,4118 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 125                        | 27,4 | 124                 | 99,2  | 1        | 0,8  | 10,0          | 6,5 | 14,9 | 31,5 | 22,3 | 39,3  | 61              | 26,4 | 60                  | 98,4  | 1        | 1,6  | 19,3          | 6,6  | 24,3 | 32,4 | 24,8 | 47,5 | 0,0352                         | 0,71 | 0,52         | 0,98 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4288 |  | 0,2074 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 124                        | 27,2 | 120                 | 96,8  | 4        | 3,2  | 16,5          | 8,3 | 21,0 | 31,7 | 26,3 | 44,1  | 58              | 25,1 | 56                  | 96,6  | 2        | 3,4  | 27,8          | 12,8 | 32,3 | 44,1 | 32,3 | 61,5 | 0,2991                         | 0,84 | 0,61         | 1,16 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,0738 |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 92                         | 20,2 | 91                  | 98,9  | 1        | 1,1  | 11,0          | 6,9 | 15,6 | 33,2 | 22,3 | 44,2  | 46              | 19,9 | 46                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 21,7          | 8,8  | 32,3 | 47,5 | 28,9 | 57,0 | 0,0825                         | 0,73 | 0,51         | 1,04 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6081 |  | 0,0683 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 68                         | 14,9 | 67                  | 98,5  | 1        | 1,5  | 11,7          | 6,4 | 20,7 | 32,1 | 22,7 | 40,9  | 34              | 14,7 | 34                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 17,3          | 3,6  | 32,4 | 40,2 | 26,2 | 61,2 | 0,1878                         | 0,75 | 0,49         | 1,15 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,2833 |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 59                         | 12,9 | 57                  | 96,6  | 2        | 3,4  | 13,1          | 5,7 | 21,0 | 29,6 | 21,0 | 45,1  | 23              | 10,0 | 22                  | 95,7  | 1        | 4,3  | 13,9          | 5,4  | 28,3 | 30,4 | 24,2 | 37,6 | 0,9489                         | 1,02 | 0,62         | 1,67 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,8394 |
|  | Missing                                  | 30                         | 6,6  | 29                  | 96,7  | 1        | 3,3  | 21,0          | 9,2 | 28,0 | 32,3 | 24,1 | 55,1  | 16              | 6,9  | 14                  | 87,5  | 2        | 12,5 | 23,4          | 4,0  | 48,5 | 61,5 | 23,4 | 89,3 | 0,3049                         | 0,72 | 0,38         | 1,36 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        |  | 0,2134 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Sore Throat

|                    |     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |     |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |          |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |      |      |   |  |               |        |
|--------------------|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|-----|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|------|--------------------------------|------|------|------|---|--|---------------|--------|
|                    |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |     |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                   |      |      |      | Interaction Test                              |  | Peto-Prentice |        |
| Vaccination status | Yes | 52                         | 11,4 | 51                  | 98,1 | 1        | 1,9 | 17,5          | 7,1 | 22,7 | 30,8 | 22,7 | 49,6 | 25              | 10,8 | 24                  | 96,0 | 1        | 4,0 | 31,6          | 3,3  | 61,2 | 69,5 | 31,6     | 92,9 | 0,0030                         | 0,44 | 0,25 | 0,77 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  | 0,2054        | 0,0363 |
|                    | No  | 197                        | 43,2 | 193                 | 98,0 | 4        | 2,0 | 11,3          | 7,1 | 15,6 | 31,5 | 27,1 | 39,2 | 94              | 40,7 | 92                  | 97,9 | 2        | 2,1 | 20,8          | 11,4 | 26,1 | 37,8 | 28,9     | 44,6 | 0,2519                         | 0,86 | 0,67 | 1,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |               | 0,1497 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Headache

|                                     |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |         |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
| Name                                | Level             | n                          | %    | n                   | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
| All                                 | n/a               | 296                        | 64,9 | 290                 | 98,0 | 6        | 2,0 | 16,7          | 14,9                | 19,0                | 26,1           | 22,9                    | 29,8                    | 153             | 66,2 | 148                 | 96,7  | 5        | 3,3  | 16,9          | 15,0                | 19,9                | 37,9           | 25,8                    | 42,2                    | 0,0340                         | 0,81         | 0,66         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0373  |               |
| Sex                                 | Male              | 149                        | 32,7 | 145                 | 97,3 | 4        | 2,7 | 16,4          | 13,5                | 19,0                | 29,3           | 22,7                    | 35,4                    | 71              | 30,7 | 70                  | 98,6  | 1        | 1,4  | 19,5          | 15,2                | 22,3                | 39,5           | 23,4                    | 48,4                    | 0,1063                         | 0,79         | 0,59         | 1,05         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9761           | 0,0614  |               |
|                                     | Female            | 147                        | 32,2 | 145                 | 98,6 | 2        | 1,4 | 17,6          | 13,7                | 19,7                | 25,4           | 22,0                    | 28,3                    | 82              | 35,5 | 78                  | 95,1  | 4        | 4,9  | 16,3          | 8,0                 | 19,6                | 33,0           | 23,2                    | 43,0                    | 0,1247                         | 0,80         | 0,61         | 1,06         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2447  |               |
| Age -1                              | < 18 years        | 41                         | 9,0  | 40                  | 97,6 | 1        | 2,4 | 13,5          | 7,7                 | 18,0                | 19,8           | 16,7                    | 31,3                    | 16              | 6,9  | 14                  | 87,5  | 2        | 12,5 | 7,2           | 1,9                 | 15,5                | 16,6           | 6,6                     | 64,1                    | 0,7126                         | 0,89         | 0,48         | 1,66         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9639           | 0,5105  |               |
|                                     | >= 18 years       | 255                        | 55,9 | 250                 | 98,0 | 5        | 2,0 | 17,9          | 15,0                | 19,7                | 26,9           | 24,1                    | 30,5                    | 137             | 59,3 | 134                 | 97,8  | 3        | 2,2  | 18,2          | 16,0                | 21,7                | 39,5           | 30,4                    | 43,3                    | 0,0290                         | 0,79         | 0,64         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0158  |               |
| Age -2                              | < 20 years        | 50                         | 11,0 | 49                  | 98,0 | 1        | 2,0 | 13,5          | 7,7                 | 18,0                | 21,4           | 17,4                    | 24,5                    | 25              | 10,8 | 23                  | 92,0  | 2        | 8,0  | 8,0           | 1,9                 | 17,7                | 19,5           | 11,6                    | 57,3                    | 0,6358                         | 0,89         | 0,54         | 1,46         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9312           | 0,9280  |               |
|                                     | >= 20 years       | 246                        | 53,9 | 241                 | 98,0 | 5        | 2,0 | 18,2          | 15,0                | 19,7                | 26,9           | 24,5                    | 30,8                    | 128             | 55,4 | 125                 | 97,7  | 3        | 2,3  | 18,7          | 16,0                | 22,3                | 38,1           | 30,4                    | 43,0                    | 0,0347                         | 0,79         | 0,64         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0212  |               |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 49                         | 10,7 | 48                  | 98,0 | 1        | 2,0 | 13,9          | 6,3                 | 19,0                | 21,5           | 18,9                    | 26,0                    | 22              | 9,5  | 22                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 13,5          | 3,3                 | 16,8                | 17,7           | 13,5                    | 27,0                    | 0,4257                         | 1,23         | 0,74         | 2,06         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0595           | 0,5812  |               |
|                                     | >= 12             | 247                        | 54,2 | 242                 | 98,0 | 5        | 2,0 | 17,9          | 15,0                | 19,6                | 27,3           | 24,0                    | 30,8                    | 131             | 56,7 | 126                 | 96,2  | 5        | 3,8  | 19,5          | 15,2                | 22,7                | 40,1           | 31,2                    | 45,3                    | 0,0139                         | 0,76         | 0,61         | 0,95         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0133  |               |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 211                        | 46,3 | 208                 | 98,6 | 3        | 1,4 | 16,7          | 14,9                | 19,0                | 25,4           | 22,2                    | 29,1                    | 109             | 47,2 | 108                 | 99,1  | 1        | 0,9  | 16,8          | 14,2                | 19,9                | 37,3           | 23,2                    | 43,0                    | 0,0271                         | 0,77         | 0,61         | 0,97         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7390           | 0,0333  |               |
|                                     | Rest of the world | 85                         | 18,6 | 82                  | 96,5 | 3        | 3,5 | 16,6          | 9,0                 | 19,9                | 34,6           | 22,1                    | 42,3                    | 44              | 19,0 | 40                  | 90,9  | 4        | 9,1  | 18,4          | 7,5                 | 24,2                | 38,7           | 23,4                    | 45,6                    | 0,3394                         | 0,83         | 0,57         | 1,22         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5365  |               |
| Body weight                         | < 80 kg           | 238                        | 52,2 | 233                 | 97,9 | 5        | 2,1 | 16,4          | 14,3                | 18,9                | 26,0           | 22,7                    | 29,8                    | 124             | 53,7 | 120                 | 96,8  | 4        | 3,2  | 16,6          | 13,5                | 19,7                | 32,0           | 22,7                    | 42,3                    | 0,0892                         | 0,83         | 0,66         | 1,03         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7718           | 0,0902  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Headache

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |          |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |      |               |  |   |        |        |
|--|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|----------|-------|--------------------------------|------|------------------|------|---------------|--|---|--------|--------|
|  |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      | log-rank |       | Hazard Ratio                   |      | Interaction Test |      | Peto-Prentice |  |   |        |        |
|  |  |                            |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      |                 |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |          |       |                                |      |                  |      |               |  |   |        |        |
|  | >= 80 kg                                 | 58                         | 12,7 | 57                  | 98,3  | 1        | 1,7 | 18,4          | 13,5 | 21,6 | 27,0 | 22,0 | 42,8 | 29              | 12,6 | 28                  | 96,6  | 1        | 3,4  | 25,8          | 8,3  | 37,2 | 41,5 | 27,0     | 46,7  | 0,1888                         | 0,73 | 0,46             | 1,17 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2227 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 6                          | 1,3  | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,9          | 16,6 | 37,0 | 33,6 | 16,6 | 42,3 | 5               | 2,2  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 43,8          | 32,3 | 57,0 | 55,0 | 32,3     | 251,1 | 0,0123                         | 0,10 | 0,01             | 0,87 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3389 | 0,0246 |
|  | A/H3                                     | 251                        | 55,0 | 247                 | 98,4  | 4        | 1,6 | 17,4          | 15,0 | 19,4 | 26,1 | 22,9 | 29,9 | 130             | 56,3 | 126                 | 96,9  | 4        | 3,1  | 16,6          | 13,8 | 19,8 | 39,5 | 27,0     | 44,0  | 0,0468                         | 0,80 | 0,65             | 1,00 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0574 |
|  | B  | 26                         | 5,7  | 25                  | 96,2  | 1        | 3,8 | 11,6          | 4,0  | 19,0 | 22,1 | 13,3 | 40,7 | 12              | 5,2  | 11                  | 91,7  | 1        | 8,3  | 14,0          | 8,2  | 19,7 | 21,2 | 11,6     | 51,4  | 0,7548                         | 0,89 | 0,44             | 1,82 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7786 |
|  | Miscellaneous                            | 13                         | 2,9  | 12                  | 92,3  | 1        | 7,7 | 13,5          | 3,2  | 32,1 | 32,1 | 9,3  | 54,0 | 6               | 2,6  | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 23,4          | 21,7 | 25,6 | 24,9 | 21,7     | 41,5  | 0,2694                         | 1,83 | 0,62             | 5,44 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7275 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 257                        | 56,4 | 253                 | 98,4  | 4        | 1,6 | 17,6          | 15,3 | 19,6 | 26,3 | 23,3 | 30,3 | 135             | 58,4 | 131                 | 97,0  | 4        | 3,0  | 16,8          | 14,2 | 20,0 | 39,7 | 30,6     | 44,0  | 0,0190                         | 0,78 | 0,63             | 0,96 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3842 | 0,0257 |
|  | B  | 26                         | 5,7  | 25                  | 96,2  | 1        | 3,8 | 11,6          | 4,0  | 19,0 | 22,1 | 13,3 | 40,7 | 12              | 5,2  | 11                  | 91,7  | 1        | 8,3  | 14,0          | 8,2  | 19,7 | 21,2 | 11,6     | 51,4  | 0,7548                         | 0,89 | 0,44             | 1,82 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7786 |
|  | Miscellaneous                            | 13                         | 2,9  | 12                  | 92,3  | 1        | 7,7 | 13,5          | 3,2  | 32,1 | 32,1 | 9,3  | 54,0 | 6               | 2,6  | 6                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 23,4          | 21,7 | 25,6 | 24,9 | 21,7     | 41,5  | 0,2694                         | 1,83 | 0,62             | 5,44 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7275 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 152                        | 33,3 | 151                 | 99,3  | 1        | 0,7 | 16,4          | 13,5 | 18,9 | 23,6 | 20,9 | 26,9 | 84              | 36,4 | 82                  | 97,6  | 2        | 2,4  | 20,0          | 15,7 | 25,8 | 43,1 | 32,3     | 48,4  | <.0001                         | 0,54 | 0,41             | 0,72 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0004 | <.0001 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 144                        | 31,6 | 139                 | 96,5  | 5        | 3,5 | 18,1          | 14,8 | 20,5 | 30,8 | 24,1 | 38,3 | 69              | 29,9 | 66                  | 95,7  | 3        | 4,3  | 15,0          | 7,8  | 17,3 | 25,4 | 17,8     | 39,5  | 0,3208                         | 1,16 | 0,86             | 1,56 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2829 |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 108                        | 23,7 | 106                 | 98,1  | 2        | 1,9 | 15,6          | 13,3 | 19,0 | 24,9 | 20,8 | 29,9 | 55              | 23,8 | 54                  | 98,2  | 1        | 1,8  | 13,8          | 6,9  | 19,8 | 30,6 | 19,8     | 41,5  | 0,1921                         | 0,80 | 0,58             | 1,12 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2657 | 0,3835 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 80                         | 17,5 | 79                  | 98,8  | 1        | 1,3 | 16,6          | 15,0 | 20,8 | 26,1 | 22,5 | 37,4 | 50              | 21,6 | 50                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 16,0          | 11,6 | 18,2 | 25,5 | 17,7     | 39,7  | 0,9206                         | 1,02 | 0,71             | 1,46 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9099 |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 73                         | 16,0 | 71                  | 97,3  | 2        | 2,7 | 15,0          | 6,5  | 19,7 | 24,6 | 19,8 | 30,3 | 27              | 11,7 | 26                  | 96,3  | 1        | 3,7  | 24,2          | 8,9  | 41,4 | 43,0 | 37,2     | 52,2  | 0,0659                         | 0,66 | 0,42             | 1,03 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0061 |
|  | Missing                                  | 35                         | 7,7  | 34                  | 97,1  | 1        | 2,9 | 21,0          | 9,7  | 30,8 | 38,9 | 24,0 | 47,9 | 21              | 9,1  | 18                  | 85,7  | 3        | 14,3 | 23,4          | 5,2  | 43,8 | 53,2 | 23,4     | 94,3  | 0,2810                         | 0,73 | 0,41             | 1,30 |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3270 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Headache

|                    |     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |        |
|--------------------|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|--------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|--------|
|                    |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| Vaccination status | Yes | 66                         | 14,5 | 64                  | 97,0 | 2        | 3,0 | 16,8          | 11,6 | 19,8 | 25,8 | 19,8 | 30,8 | 39              | 16,9 | 38                  | 97,4 | 1        | 2,6 | 17,7          | 7,8  | 27,0 | 41,4 | 22,3 | 47,1 | 0,3471                         | 0,82         | 0,55 | 1,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8074        | 0,1294 |
|                    | No  | 230                        | 50,4 | 226                 | 98,3 | 4        | 1,7 | 16,5          | 14,5 | 19,0 | 26,3 | 22,8 | 30,5 | 114             | 49,4 | 110                 | 96,5 | 4        | 3,5 | 16,8          | 15,0 | 19,8 | 32,1 | 23,4 | 43,3 | 0,0500                         | 0,80         | 0,63 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1109 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|                                     |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |         |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
| Name                                | Level             | n                          | %    | n                   | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
| All                                 | n/a               | 277                        | 60,7 | 266                 | 96,0 | 11       | 4,0 | 17,6          | 14,4                | 19,7                | 31,8           | 29,9                    | 38,7                    | 153             | 66,2 | 146                 | 95,4  | 7        | 4,6  | 20,6          | 15,0                | 30,6                | 52,5           | 41,5                    | 62,7                    | 0,0247                         | 0,79         | 0,65         | 0,97         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0062  |               |
| Sex                                 | Male              | 145                        | 31,8 | 142                 | 97,9 | 3        | 2,1 | 15,2          | 8,8                 | 18,8                | 29,9           | 22,0                    | 32,8                    | 89              | 38,5 | 86                  | 96,6  | 3        | 3,4  | 19,5          | 9,2                 | 30,4                | 48,9           | 38,0                    | 56,3                    | 0,0456                         | 0,76         | 0,58         | 1,00         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7934           | 0,0156  |               |
|                                     | Female            | 132                        | 28,9 | 124                 | 93,9 | 8        | 6,1 | 19,6          | 15,9                | 26,6                | 43,7           | 30,8                    | 50,5                    | 64              | 27,7 | 60                  | 93,8  | 4        | 6,3  | 27,4          | 12,1                | 37,8                | 62,7           | 47,2                    | 80,4                    | 0,1409                         | 0,79         | 0,58         | 1,08         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0772  |               |
| Age -1                              | < 18 years        | 49                         | 10,7 | 48                  | 98,0 | 1        | 2,0 | 14,0          | 7,1                 | 20,7                | 27,9           | 17,6                    | 38,7                    | 24              | 10,4 | 23                  | 95,8  | 1        | 4,2  | 34,4          | 1,5                 | 52,7                | 66,6           | 38,3                    | 100,9                   | 0,0887                         | 0,65         | 0,39         | 1,07         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2659           | 0,0263  |               |
|                                     | >= 18 years       | 228                        | 50,0 | 218                 | 95,6 | 10       | 4,4 | 18,6          | 15,0                | 20,1                | 33,6           | 30,5                    | 40,4                    | 129             | 55,8 | 123                 | 95,3  | 6        | 4,7  | 20,0          | 13,8                | 30,4                | 50,8           | 39,2                    | 62,4                    | 0,1084                         | 0,83         | 0,67         | 1,04         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0555  |               |
| Age -2                              | < 20 years        | 60                         | 13,2 | 59                  | 98,3 | 1        | 1,7 | 13,8          | 8,1                 | 17,6                | 29,4           | 17,6                    | 43,0                    | 32              | 13,9 | 30                  | 93,8  | 2        | 6,3  | 34,4          | 4,0                 | 55,0                | 70,9           | 47,5                    | 97,0                    | 0,0339                         | 0,62         | 0,40         | 0,97         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1454           | 0,0138  |               |
|                                     | >= 20 years       | 217                        | 47,6 | 207                 | 95,4 | 10       | 4,6 | 18,7          | 15,2                | 20,6                | 33,0           | 30,5                    | 40,4                    | 121             | 52,4 | 116                 | 95,9  | 5        | 4,1  | 20,0          | 13,3                | 30,4                | 50,6           | 37,8                    | 61,8                    | 0,1898                         | 0,86         | 0,68         | 1,08         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0893  |               |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 63                         | 13,8 | 62                  | 98,4 | 1        | 1,6 | 10,8          | 6,4                 | 15,2                | 21,5           | 15,5                    | 31,9                    | 31              | 13,4 | 31                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 6,6           | 3,5                 | 13,8                | 19,3           | 8,8                     | 50,6                    | 0,5463                         | 1,15         | 0,74         | 1,78         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0777           | 0,6966  |               |
|                                     | >= 12             | 214                        | 46,9 | 204                 | 95,3 | 10       | 4,7 | 19,6          | 16,1                | 22,0                | 35,9           | 30,6                    | 42,4                    | 122             | 52,8 | 115                 | 94,3  | 7        | 5,7  | 30,6          | 19,9                | 38,3                | 61,8           | 49,3                    | 67,5                    | 0,0111                         | 0,74         | 0,59         | 0,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0013  |               |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 185                        | 40,6 | 179                 | 96,8 | 6        | 3,2 | 14,4          | 8,6                 | 18,0                | 29,4           | 21,9                    | 31,4                    | 108             | 46,8 | 106                 | 98,1  | 2        | 1,9  | 19,5          | 10,8                | 28,4                | 49,3           | 38,3                    | 59,8                    | 0,0312                         | 0,77         | 0,60         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9293           | 0,0025  |               |
|                                     | Rest of the world | 92                         | 20,2 | 87                  | 94,6 | 5        | 5,4 | 27,3          | 18,2                | 31,6                | 43,9           | 35,1                    | 68,2                    | 45              | 19,5 | 40                  | 88,9  | 5        | 11,1 | 30,4          | 13,3                | 53,8                | 62,7           | 41,5                    | 100,8                   | 0,1136                         | 0,74         | 0,50         | 1,08         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2877  |               |
| Body weight                         | < 80 kg           | 217                        | 47,6 | 208                 | 95,9 | 9        | 4,1 | 15,9          | 14,0                | 18,8                | 30,9           | 29,1                    | 37,1                    | 125             | 54,1 | 120                 | 96,0  | 5        | 4,0  | 19,5          | 12,8                | 30,4                | 50,8           | 37,8                    | 62,7                    | 0,1096                         | 0,83         | 0,66         | 1,04         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3284           | 0,0218  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |       | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |      |       |       |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |                  |  |   |        |        |
|--|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|-------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|-------|-------|------|------|--------------------------------|------|--------------|------|------------------|--|---|--------|--------|
|  |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |       | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |       |       |      |      | log-rank                       |      | Hazard Ratio |      | Interaction Test |  | Peto-Prentice                                 |        |        |
|  | >= 80 kg                                 | 60                         | 13,2 | 58                  | 96,7  | 2        | 3,3  | 20,5          | 13,9 | 29,6 | 39,2 | 29,6 | 50,2  | 28              | 12,1 | 26                  | 92,9  | 2        | 7,1  | 39,8          | 4,9  | 53,8  | 61,9  | 43,3 | 85,4 | 0,0331                         | 0,59 | 0,37         | 0,96 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0739 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 5                          | 1,1  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 11,3          | 10,9 | 30,9 | 14,4 | 10,9 | 43,7  | 4               | 1,7  | 3                   | 75,0  | 1        | 25,0 | 30,4          | 5,8  | 270,6 | 162,8 | 5,8  | NE   | 0,0766                         | 0,17 | 0,02         | 1,51 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -      | 0,2148 |
|  | A/H3                                     | 238                        | 52,2 | 232                 | 97,5  | 6        | 2,5  | 16,1          | 14,3 | 19,7 | 31,5 | 29,6 | 38,3  | 129             | 55,8 | 124                 | 96,1  | 5        | 3,9  | 21,0          | 16,6 | 31,6  | 52,7  | 43,3 | 64,6 | 0,0241                         | 0,78 | 0,62         | 0,97 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0024 |
|  | B  | 25                         | 5,5  | 21                  | 84,0  | 4        | 16,0 | 19,0          | 3,4  | 37,1 | 43,0 | 21,0 | 79,1  | 16              | 6,9  | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3  | 13,0          | 2,8  | 41,5  | 45,2  | 6,4  | 74,0 | 0,9048                         | 1,04 | 0,53         | 2,03 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7305 |
|  | Miscellaneous                            | 9                          | 2,0  | 8                   | 88,9  | 1        | 11,1 | 22,6          | 4,5  | 43,0 | 43,0 | 4,5  | 139,0 | 4               | 1,7  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 16,3          | 13,3 | 21,7  | 20,5  | 13,3 | 57,3 | 0,1704                         | 2,40 | 0,66         | 8,69 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,1869 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 243                        | 53,3 | 237                 | 97,5  | 6        | 2,5  | 15,9          | 14,2 | 19,6 | 31,3 | 29,6 | 38,1  | 133             | 57,6 | 127                 | 95,5  | 6        | 4,5  | 21,0          | 16,6 | 31,6  | 53,8  | 44,6 | 64,6 | 0,0072                         | 0,74 | 0,60         | 0,92 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1383 | 0,0011 |
|  | B  | 25                         | 5,5  | 21                  | 84,0  | 4        | 16,0 | 19,0          | 3,4  | 37,1 | 43,0 | 21,0 | 79,1  | 16              | 6,9  | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3  | 13,0          | 2,8  | 41,5  | 45,2  | 6,4  | 74,0 | 0,9048                         | 1,04 | 0,53         | 2,03 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7305 |
|  | Miscellaneous                            | 9                          | 2,0  | 8                   | 88,9  | 1        | 11,1 | 22,6          | 4,5  | 43,0 | 43,0 | 4,5  | 139,0 | 4               | 1,7  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 16,3          | 13,3 | 21,7  | 20,5  | 13,3 | 57,3 | 0,1704                         | 2,40 | 0,66         | 8,69 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,1869 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 140                        | 30,7 | 137                 | 97,9  | 3        | 2,1  | 18,7          | 11,3 | 20,6 | 31,0 | 29,1 | 37,1  | 80              | 34,6 | 75                  | 93,8  | 5        | 6,3  | 28,1          | 18,7 | 39,6  | 57,3  | 47,2 | 68,5 | 0,0021                         | 0,64 | 0,48         | 0,85 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0413 | 0,0011 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 137                        | 30,0 | 129                 | 94,2  | 8        | 5,8  | 16,1          | 13,9 | 20,1 | 37,1 | 29,4 | 44,4  | 73              | 31,6 | 71                  | 97,3  | 2        | 2,7  | 18,7          | 8,8  | 30,4  | 48,9  | 30,8 | 62,4 | 0,9843                         | 1,00 | 0,75         | 1,33 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5736 |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 110                        | 24,1 | 107                 | 97,3  | 3        | 2,7  | 19,0          | 14,4 | 22,8 | 31,6 | 29,4 | 38,7  | 58              | 25,1 | 54                  | 93,1  | 4        | 6,9  | 21,7          | 7,1  | 38,3  | 50,8  | 38,3 | 66,3 | 0,0517                         | 0,72 | 0,52         | 1,00 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4443 | 0,0595 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 67                         | 14,7 | 64                  | 95,5  | 3        | 4,5  | 14,7          | 7,4  | 17,9 | 34,1 | 18,9 | 44,0  | 49              | 21,2 | 49                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 19,5          | 6,6  | 30,4  | 39,6  | 28,1 | 64,0 | 0,7978                         | 1,05 | 0,72         | 1,54 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4227 |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 60                         | 13,2 | 57                  | 95,0  | 3        | 5,0  | 17,9          | 8,5  | 20,9 | 30,5 | 20,9 | 44,4  | 27              | 11,7 | 26                  | 96,3  | 1        | 3,7  | 28,4          | 7,4  | 50,6  | 62,7  | 31,1 | 80,8 | 0,2478                         | 0,76 | 0,48         | 1,21 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0655 |
|  | Missing                                  | 40                         | 8,8  | 38                  | 95,0  | 2        | 5,0  | 17,9          | 8,1  | 28,4 | 33,6 | 27,3 | 52,9  | 19              | 8,2  | 17                  | 89,5  | 2        | 10,5 | 12,8          | 4,0  | 57,3  | 61,5  | 12,8 | 94,5 | 0,0979                         | 0,61 | 0,34         | 1,10 |                  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2176 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|                    |     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      | Placebo (N=231) |     |                     |     |          |   |               |      |      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |        |      |                  |               |   |        |        |
|--------------------|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|-----------------|-----|---------------------|-----|----------|---|---------------|------|------|------|------|--------------------------------|--------------|--------|------|------------------|---------------|---|--------|--------|
|                    |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      | Patients        |     | Patients with Event |     | Censored |   | Time to event |      |      |      |      | log-rank                       | Hazard Ratio |        |      | Interaction Test | Peto-Prentice |   |        |        |
| Vaccination status | Yes | 62                         | 13,6 | 60                  | 96,8 | 2        | 3,2 | 19,6          | 13,9 | 22,8 | 35,8 | 22,8 | 51,3            | 39  | 16,9                | 37  | 94,9     | 2 | 5,1           | 18,7 | 5,2  | 31,6 | 47,2 | 20,9                           | 69,5         | 0,4673 | 0,86 | 0,57             | 1,30          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6019 | 0,5596 |
|                    | No  | 215                        | 47,1 | 206                 | 95,8 | 9        | 4,2 | 15,9          | 14,0 | 19,5 | 31,4 | 29,4 | 38,3            | 114 | 49,4                | 109 | 95,6     | 5 | 4,4           | 21,7 | 15,0 | 31,1 | 55,4 | 44,6                           | 64,1         | 0,0288 | 0,77 | 0,61             | 0,97          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0049 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Feverishness or Chills

|                                     |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |                     |                     |                |                         | Placebo (N=231)         |     |                     |     |          |   |               |            |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |                         |              |                    |                                  |   |              |              |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|---|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------------|----------------------------------|---|--------------|--------------|
| Name                                | Level             | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |   | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank<br>p-value            | Hazard Ratio            |                         |              | Convergence Status | Interaction Test<br>p-value (lr) | Peto-Prentice<br>p-value                      |              |              |
|                                     |                   | n                          | %    | n                   | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) |                                | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | Hazard Ratio |                    |                                  |   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a               | 408                        | 89,5 | 400                 | 98,0 | 8        | 2,0 | 15,3          | 14,2                | 16,6                | 20,9           | 20,0                    | 21,9                    | 214 | 92,6                | 208 | 97,2     | 6 | 2,8           | 17,2       | 15,2                | 18,8                | 25,8           | 21,7                           | 31,5                    | <.0001                  | 0,70         | 0,59               | 0,83                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0003       |
| Sex                                 | Male              | 211                        | 46,3 | 206                 | 97,6 | 5        | 2,4 | 15,3          | 13,9                | 17,7                | 22,0           | 20,7                    | 26,5                    | 110 | 47,6                | 108 | 98,2     | 2 | 1,8           | 18,8       | 15,5                | 20,4                | 26,4           | 21,7                           | 39,9                    | 0,0011                  | 0,68         | 0,53               | 0,86                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8208       | 0,0028       |
|                                     | Female            | 197                        | 43,2 | 194                 | 98,5 | 3        | 1,5 | 15,6          | 13,5                | 17,3                | 19,9           | 19,1                    | 21,0                    | 104 | 45,0                | 100 | 96,2     | 4 | 3,8           | 15,7       | 12,1                | 18,3                | 25,4           | 19,9                           | 30,8                    | 0,0070                  | 0,72         | 0,56               | 0,91                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0370       |
| Age -1                              | < 18 years        | 54                         | 11,8 | 53                  | 98,1 | 1        | 1,9 | 13,7          | 7,3                 | 16,8                | 19,5           | 16,8                    | 22,0                    | 25  | 10,8                | 24  | 96,0     | 1 | 4,0           | 16,8       | 2,8                 | 19,5                | 21,1           | 17,7                           | 25,3                    | 0,2049                  | 0,73         | 0,45               | 1,19                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6969       | 0,3038       |
|                                     | >= 18 years       | 354                        | 77,6 | 347                 | 98,0 | 7        | 2,0 | 15,5          | 14,4                | 17,3                | 21,1           | 20,2                    | 22,0                    | 189 | 81,8                | 184 | 97,4     | 5 | 2,6           | 17,3       | 15,2                | 19,5                | 28,1           | 22,3                           | 32,3                    | <.0001                  | 0,70         | 0,58               | 0,84                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0006       |
| Age -2                              | < 20 years        | 71                         | 15,6 | 70                  | 98,6 | 1        | 1,4 | 13,7          | 8,3                 | 16,8                | 19,8           | 17,6                    | 22,4                    | 35  | 15,2                | 34  | 97,1     | 1 | 2,9           | 16,8       | 11,6                | 19,0                | 21,4           | 18,3                           | 24,5                    | 0,0546                  | 0,66         | 0,43               | 1,01                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4736       | 0,1451       |
|                                     | >= 20 years       | 337                        | 73,9 | 330                 | 97,9 | 7        | 2,1 | 15,5          | 14,4                | 17,3                | 21,0           | 20,0                    | 22,0                    | 179 | 77,5                | 174 | 97,2     | 5 | 2,8           | 17,2       | 15,2                | 19,6                | 28,3           | 22,4                           | 32,4                    | 0,0003                  | 0,71         | 0,59               | 0,85                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0011       |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 109                        | 23,9 | 108                 | 99,1 | 1        | 0,9 | 13,3          | 8,3                 | 15,3                | 20,6           | 17,9                    | 22,2                    | 59  | 25,5                | 58  | 98,3     | 1 | 1,7           | 13,2       | 6,8                 | 16,8                | 20,1           | 16,8                           | 22,1                    | 0,3117                  | 0,85         | 0,61               | 1,17                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1230       | 0,7545       |
|                                     | >= 12             | 299                        | 65,6 | 292                 | 97,7 | 7        | 2,3 | 16,4          | 14,9                | 17,7                | 21,0           | 20,0                    | 22,0                    | 155 | 67,1                | 150 | 96,8     | 5 | 3,2           | 19,0       | 15,7                | 20,5                | 31,5           | 25,1                           | 38,3                    | <.0001                  | 0,66         | 0,54               | 0,80                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | <.0001       |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 314                        | 68,9 | 309                 | 98,4 | 5        | 1,6 | 15,3          | 14,1                | 17,4                | 20,8           | 19,9                    | 21,5                    | 165 | 71,4                | 162 | 98,2     | 3 | 1,8           | 17,7       | 15,1                | 19,5                | 27,8           | 21,4                           | 34,2                    | <.0001                  | 0,66         | 0,54               | 0,80                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7455       | 0,0002       |
|                                     | Rest of the world | 94                         | 20,6 | 91                  | 96,8 | 3        | 3,2 | 15,2          | 9,0                 | 16,6                | 22,1           | 18,9                    | 28,0                    | 49  | 21,2                | 46  | 93,9     | 3 | 6,1           | 16,4       | 8,0                 | 19,6                | 24,0           | 19,5                           | 30,8                    | 0,1758                  | 0,78         | 0,54               | 1,12                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4513       |
| Body weight                         | < 80 kg           | 337                        | 73,9 | 331                 | 98,2 | 6        | 1,8 | 15,2          | 13,7                | 17,2                | 20,8           | 19,8                    | 21,5                    | 178 | 77,1                | 172 | 96,6     | 6 | 3,4           | 17,7       | 15,5                | 19,5                | 26,4           | 21,7                           | 32,0                    | <.0001                  | 0,67         | 0,55               | 0,80                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4848       | 0,0002       |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Feverishness or Chills

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |          |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |      |               |  |  |   |  |  |        |        |
|--|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|----------|-------|--------------------------------|------|------------------|------|---------------|--|--|---|--|--|--------|--------|
|  |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      | log-rank |       | Hazard Ratio                   |      | Interaction Test |      | Peto-Prentice |  |  |   |  |  |        |        |
|  | >= 80 kg                                 | 71                         | 15,6 | 69                  | 97,2  | 2        | 2,8  | 16,1          | 13,7 | 18,2 | 22,2 | 18,4 | 29,2 | 36              | 15,6 | 36                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 15,4          | 6,6  | 20,3 | 24,8 | 17,7     | 41,5  | 0,2435                         | 0,78 | 0,52             | 1,18 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,5172 |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn                                  | 7                          | 1,5  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 6,9           | 6,7  | 16,6 | 16,6 | 6,7  | 37,9 | 7               | 3,0  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 32,3          | 8,9  | 43,8 | 43,8 | 8,9      | 251,1 | 0,0417                         | 0,26 | 0,07             | 1,04 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,1121 | 0,0795 |
|  | A/H3                                     | 353                        | 77,4 | 350                 | 99,2  | 3        | 0,8  | 15,5          | 14,7 | 16,8 | 21,0 | 19,9 | 21,9 | 181             | 78,4 | 176                 | 97,2  | 5        | 2,8  | 18,0          | 15,5 | 19,9 | 25,8 | 21,9     | 31,5  | <.0001                         | 0,66 | 0,55             | 0,79 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0002 |        |
|  | B  | 31                         | 6,8  | 27                  | 87,1  | 4        | 12,9 | 17,2          | 4,4  | 22,1 | 31,8 | 18,9 | 40,7 | 19              | 8,2  | 18                  | 94,7  | 1        | 5,3  | 11,6          | 2,8  | 16,4 | 17,7 | 11,6     | 43,1  | 0,4851                         | 1,24 | 0,68             | 2,26 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,2167 |        |
|  | Miscellaneous                            | 17                         | 3,7  | 16                  | 94,1  | 1        | 5,9  | 7,1           | 0,8  | 18,8 | 18,9 | 4,5  | 20,7 | 7               | 3,0  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 18,3          | 13,3 | 21,7 | 21,7 | 13,3     | 41,5  | 0,5454                         | 0,76 | 0,30             | 1,88 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,2882 |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 360                        | 78,9 | 357                 | 99,2  | 3        | 0,8  | 15,4          | 14,3 | 16,6 | 20,9 | 19,9 | 21,8 | 188             | 81,4 | 183                 | 97,3  | 5        | 2,7  | 18,0          | 15,5 | 19,9 | 26,9 | 22,2     | 32,3  | <.0001                         | 0,64 | 0,53             | 0,77 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,1396 | <.0001 |
|  | B  | 31                         | 6,8  | 27                  | 87,1  | 4        | 12,9 | 17,2          | 4,4  | 22,1 | 31,8 | 18,9 | 40,7 | 19              | 8,2  | 18                  | 94,7  | 1        | 5,3  | 11,6          | 2,8  | 16,4 | 17,7 | 11,6     | 43,1  | 0,4851                         | 1,24 | 0,68             | 2,26 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,2167 |        |
|  | Miscellaneous                            | 17                         | 3,7  | 16                  | 94,1  | 1        | 5,9  | 7,1           | 0,8  | 18,8 | 18,9 | 4,5  | 20,7 | 7               | 3,0  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 18,3          | 13,3 | 21,7 | 21,7 | 13,3     | 41,5  | 0,5454                         | 0,76 | 0,30             | 1,88 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,2882 |        |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 213                        | 46,7 | 210                 | 98,6  | 3        | 1,4  | 16,2          | 14,3 | 17,9 | 21,2 | 20,0 | 22,4 | 115             | 49,8 | 113                 | 98,3  | 2        | 1,7  | 18,3          | 15,7 | 19,9 | 31,3 | 23,3     | 39,9  | <.0001                         | 0,59 | 0,47             | 0,75 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,1881 | 0,0007 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 195                        | 42,8 | 190                 | 97,4  | 5        | 2,6  | 15,0          | 11,7 | 16,5 | 20,7 | 19,3 | 21,9 | 99              | 42,9 | 95                  | 96,0  | 4        | 4,0  | 15,6          | 11,6 | 18,8 | 22,3 | 20,5     | 28,3  | 0,0853                         | 0,80 | 0,63             | 1,03 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0843 |        |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 160                        | 35,1 | 158                 | 98,8  | 2        | 1,3  | 14,8          | 11,8 | 17,0 | 20,8 | 19,1 | 21,6 | 86              | 37,2 | 84                  | 97,7  | 2        | 2,3  | 13,8          | 8,3  | 19,0 | 22,7 | 20,3     | 37,5  | 0,0073                         | 0,69 | 0,53             | 0,91 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,9970 | 0,0609 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 114                        | 25,0 | 113                 | 99,1  | 1        | 0,9  | 15,0          | 13,5 | 16,4 | 19,8 | 18,4 | 21,5 | 63              | 27,3 | 63                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 17,2          | 15,2 | 19,9 | 24,5 | 20,0     | 28,3  | 0,0324                         | 0,71 | 0,52             | 0,97 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0276 |        |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 89                         | 19,5 | 87                  | 97,8  | 2        | 2,2  | 17,4          | 10,8 | 18,9 | 21,3 | 19,7 | 25,8 | 42              | 18,2 | 41                  | 97,6  | 1        | 2,4  | 18,7          | 15,1 | 20,7 | 29,4 | 20,6     | 37,6  | 0,0480                         | 0,69 | 0,47             | 1,00 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0490 |        |
|  | Missing                                  | 45                         | 9,9  | 42                  | 93,3  | 3        | 6,7  | 19,3          | 10,1 | 22,0 | 27,9 | 21,1 | 33,0 | 23              | 10,0 | 20                  | 87,0  | 3        | 13,0 | 18,7          | 6,4  | 32,3 | 41,5 | 24,0     | 85,0  | 0,1150                         | 0,65 | 0,38             | 1,11 |               |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,1210 |        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Feverishness or Chills

|                    |     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |          |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |               |   |        |        |
|--------------------|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|--------------|--------------------------------|------|------------------|---------------|---|--------|--------|
|                    |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                |      | Interaction Test | Peto-Prentice |   |        |        |
| Vaccination status | Yes | 92                         | 20,2 | 90                  | 97,8 | 2        | 2,2 | 17,1          | 13,2 | 18,9 | 21,0 | 19,7 | 25,8 | 53              | 22,9 | 51                  | 96,2 | 2        | 3,8 | 16,1          | 7,0  | 18,8 | 20,5 | 18,7     | 31,0         | 0,6045                         | 0,91 | 0,65             | 1,29          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0986 | 0,9816 |
|                    | No  | 316                        | 69,3 | 310                 | 98,1 | 6        | 1,9 | 15,2          | 13,9 | 16,4 | 20,8 | 19,8 | 21,6 | 161             | 69,7 | 157                 | 97,5 | 4        | 2,5 | 18,2          | 15,5 | 19,6 | 27,8 | 22,4     | 37,5         | <.0001                         | 0,65 | 0,53             | 0,78          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | <.0001 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Muscle or Joint Pain

|                                     |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         | Placebo (N=231)         |     |                     |     |          |   |               |            |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |                         |              |                    |                                  |   |              |              |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|---|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------------|----------------------------------|---|--------------|--------------|
| Name                                | Level             | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |   | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank<br>p-value            | Hazard Ratio            |                         |              | Convergence Status | Interaction Test<br>p-value (lr) | Peto-Prentice<br>p-value                      |              |              |
|                                     |                   | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) |                                | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | Hazard Ratio |                    |                                  |   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a               | 353                        | 77,4 | 345                 | 97,7  | 8        | 2,3 | 15,5          | 13,9                | 17,9                | 23,2           | 21,4                    | 26,3                    | 169 | 73,2                | 162 | 95,9     | 7 | 4,1           | 18,8       | 15,5                | 20,5                | 31,3           | 25,5                           | 39,2                    | 0,0012                  | 0,73         | 0,61               | 0,89                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0030       |
| Sex                                 | Male              | 171                        | 37,5 | 167                 | 97,7  | 4        | 2,3 | 15,0          | 9,1                 | 18,8                | 24,6           | 21,2                    | 31,6                    | 86  | 37,2                | 84  | 97,7     | 2 | 2,3           | 15,2       | 6,6                 | 19,9                | 27,5           | 20,6                           | 39,8                    | 0,1027                  | 0,80         | 0,62               | 1,05                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4045       | 0,3466       |
|                                     | Female            | 182                        | 39,9 | 178                 | 97,8  | 4        | 2,2 | 16,1          | 13,9                | 18,0                | 22,0           | 20,6                    | 26,0                    | 83  | 35,9                | 78  | 94,0     | 5 | 6,0           | 20,5       | 16,6                | 23,6                | 31,6           | 25,8                           | 45,9                    | 0,0030                  | 0,67         | 0,51               | 0,87                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0009       |
| Age -1                              | < 18 years        | 41                         | 9,0  | 40                  | 97,6  | 1        | 2,4 | 8,3           | 3,1                 | 17,4                | 20,5           | 12,4                    | 29,1                    | 15  | 6,5                 | 14  | 93,3     | 1 | 6,7           | 8,0        | 1,5                 | 19,5                | 21,7           | 6,7                            | 40,3                    | 0,8381                  | 0,94         | 0,51               | 1,73                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5244       | 0,9269       |
|                                     | >= 18 years       | 312                        | 68,4 | 305                 | 97,8  | 7        | 2,2 | 16,2          | 14,4                | 18,2                | 23,3           | 21,5                    | 26,7                    | 154 | 66,7                | 148 | 96,1     | 6 | 3,9           | 19,6       | 15,9                | 20,8                | 31,6           | 26,9                           | 40,7                    | 0,0009                  | 0,72         | 0,59               | 0,87                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0025       |
| Age -2                              | < 20 years        | 53                         | 11,6 | 52                  | 98,1  | 1        | 1,9 | 9,3           | 4,3                 | 15,0                | 20,5           | 14,3                    | 29,1                    | 23  | 10,0                | 22  | 95,7     | 1 | 4,3           | 10,8       | 1,5                 | 21,7                | 24,5           | 18,3                           | 41,3                    | 0,4405                  | 0,82         | 0,50               | 1,35                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7138       | 0,4366       |
|                                     | >= 20 years       | 300                        | 65,8 | 293                 | 97,7  | 7        | 2,3 | 16,5          | 14,7                | 18,4                | 23,3           | 21,6                    | 26,7                    | 146 | 63,2                | 140 | 95,9     | 6 | 4,1           | 19,6       | 15,7                | 20,8                | 31,5           | 26,9                           | 40,7                    | 0,0014                  | 0,72         | 0,59               | 0,88                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0045       |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 75                         | 16,4 | 75                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,3          | 9,0                 | 19,1                | 22,0           | 19,5                    | 26,7                    | 29  | 12,6                | 28  | 96,6     | 1 | 3,4           | 6,6        | 4,7                 | 14,9                | 19,2           | 8,2                            | 23,6                    | 0,8082                  | 1,06         | 0,68               | 1,64                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1486       | 0,1661       |
|                                     | >= 12             | 278                        | 61,0 | 270                 | 97,1  | 8        | 2,9 | 15,7          | 13,9                | 18,0                | 23,2           | 21,4                    | 27,6                    | 140 | 60,6                | 134 | 95,7     | 6 | 4,3           | 20,3       | 17,2                | 22,7                | 37,6           | 28,4                           | 42,9                    | 0,0010                  | 0,71         | 0,57               | 0,87                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0003       |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 257                        | 56,4 | 253                 | 98,4  | 4        | 1,6 | 14,9          | 12,7                | 17,4                | 21,2           | 20,3                    | 23,0                    | 117 | 50,6                | 114 | 97,4     | 3 | 2,6           | 17,8       | 14,2                | 20,0                | 31,2           | 21,2                           | 38,4                    | 0,0030                  | 0,71         | 0,57               | 0,89                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7494       | 0,0060       |
|                                     | Rest of the world | 96                         | 21,1 | 92                  | 95,8  | 4        | 4,2 | 18,8          | 9,0                 | 23,2                | 37,0           | 27,6                    | 41,1                    | 52  | 22,5                | 48  | 92,3     | 4 | 7,7           | 21,5       | 8,9                 | 24,2                | 36,0           | 24,2                           | 47,4                    | 0,1849                  | 0,79         | 0,55               | 1,12                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3767       |
| Body weight                         | < 80 kg           | 287                        | 62,9 | 280                 | 97,6  | 7        | 2,4 | 14,9          | 12,7                | 17,4                | 21,7           | 20,6                    | 24,2                    | 134 | 58,0                | 128 | 95,5     | 6 | 4,5           | 19,2       | 15,9                | 20,5                | 30,4           | 23,6                           | 37,6                    | 0,0085                  | 0,76         | 0,61               | 0,93                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8119       | 0,0033       |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Muscle or Joint Pain

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |                  |   |               |        |
|--|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|-------|--------------------------------|------|--------------|------|------------------|---|---------------|--------|
|  |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |       | log-rank                       |      | Hazard Ratio |      | Interaction Test |   | Peto-Prentice |        |
|  | >= 80 kg                                 | 66                         | 14,5 | 65                  | 98,5  | 1        | 1,5  | 19,7          | 11,8 | 26,6 | 40,3 | 26,7 | 42,4 | 35              | 15,2 | 34                  | 97,1  | 1        | 2,9  | 15,2          | 4,9  | 27,0 | 45,7 | 23,4 | 65,5  | 0,0170                         | 0,59 | 0,38         | 0,91 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1838 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 5                          | 1,1  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 16,6          | 6,9  | 23,2 | 22,0 | 6,9  | 37,0 | 7               | 3,0  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 31,3          | 8,9  | 54,6 | 54,6 | 8,9  | 251,1 | 0,0129                         | 0,15 | 0,03         | 0,81 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2724        | 0,0271 |
|  | A/H3                                     | 305                        | 66,9 | 302                 | 99,0  | 3        | 1,0  | 15,7          | 13,9 | 18,0 | 22,5 | 21,2 | 25,9 | 139             | 60,2 | 134                 | 96,4  | 5        | 3,6  | 18,3          | 15,5 | 20,5 | 31,2 | 24,0 | 39,2  | 0,0047                         | 0,74 | 0,61         | 0,91 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0072 |
|  | B  | 31                         | 6,8  | 27                  | 87,1  | 4        | 12,9 | 14,8          | 4,4  | 36,3 | 40,0 | 22,1 | 44,6 | 15              | 6,5  | 13                  | 86,7  | 2        | 13,3 | 8,2           | 3,0  | 27,5 | 30,4 | 4,1  | 79,4  | 0,7713                         | 0,91 | 0,46         | 1,77 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8090 |
|  | Miscellaneous                            | 12                         | 2,6  | 11                  | 91,7  | 1        | 8,3  | 11,4          | 3,2  | 18,8 | 18,9 | 7,1  | 46,1 | 8               | 3,5  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 19,6          | 8,8  | 24,2 | 23,8 | 8,8  | 44,0  | 0,7596                         | 0,87 | 0,34         | 2,18 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,3654 |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 310                        | 68,0 | 307                 | 99,0  | 3        | 1,0  | 15,7          | 13,9 | 18,0 | 22,0 | 21,2 | 25,8 | 146             | 63,2 | 141                 | 96,6  | 5        | 3,4  | 18,8          | 15,5 | 20,6 | 31,5 | 25,8 | 40,3  | 0,0007                         | 0,71 | 0,58         | 0,87 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8428        | 0,0020 |
|  | B  | 31                         | 6,8  | 27                  | 87,1  | 4        | 12,9 | 14,8          | 4,4  | 36,3 | 40,0 | 22,1 | 44,6 | 15              | 6,5  | 13                  | 86,7  | 2        | 13,3 | 8,2           | 3,0  | 27,5 | 30,4 | 4,1  | 79,4  | 0,7713                         | 0,91 | 0,46         | 1,77 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8090 |
|  | Miscellaneous                            | 12                         | 2,6  | 11                  | 91,7  | 1        | 8,3  | 11,4          | 3,2  | 18,8 | 18,9 | 7,1  | 46,1 | 8               | 3,5  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 19,6          | 8,8  | 24,2 | 23,8 | 8,8  | 44,0  | 0,7596                         | 0,87 | 0,34         | 2,18 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,3654 |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 182                        | 39,9 | 179                 | 98,4  | 3        | 1,6  | 17,6          | 14,4 | 19,3 | 24,8 | 21,2 | 28,9 | 94              | 40,7 | 91                  | 96,8  | 3        | 3,2  | 20,3          | 15,7 | 23,4 | 31,9 | 27,3 | 45,7  | <.0001                         | 0,59 | 0,45         | 0,77 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1017        | 0,0029 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 171                        | 37,5 | 166                 | 97,1  | 5        | 2,9  | 13,9          | 9,0  | 16,6 | 22,0 | 20,2 | 27,1 | 75              | 32,5 | 71                  | 94,7  | 4        | 5,3  | 16,3          | 8,8  | 20,0 | 27,0 | 20,6 | 40,7  | 0,3571                         | 0,88 | 0,66         | 1,16 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2240 |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 141                        | 30,9 | 140                 | 99,3  | 1        | 0,7  | 14,3          | 10,7 | 17,9 | 21,6 | 19,5 | 24,8 | 60              | 26,0 | 58                  | 96,7  | 2        | 3,3  | 19,2          | 6,9  | 21,4 | 31,2 | 21,4 | 45,5  | 0,0151                         | 0,68 | 0,50         | 0,93 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4632        | 0,0350 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 91                         | 20,0 | 90                  | 98,9  | 1        | 1,1  | 14,7          | 7,6  | 16,4 | 20,3 | 17,8 | 24,4 | 53              | 22,9 | 53                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 16,6          | 14,9 | 19,6 | 26,9 | 19,5 | 38,9  | 0,3687                         | 0,85 | 0,61         | 1,20 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1128 |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 79                         | 17,3 | 77                  | 97,5  | 2        | 2,5  | 19,5          | 9,0  | 21,0 | 26,3 | 21,9 | 31,0 | 32              | 13,9 | 30                  | 93,8  | 2        | 6,3  | 20,5          | 2,9  | 27,3 | 31,7 | 20,8 | 54,6  | 0,0162                         | 0,59 | 0,38         | 0,91 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1393 |
|  | Missing                                  | 42                         | 9,2  | 38                  | 90,5  | 4        | 9,5  | 22,0          | 17,4 | 31,6 | 38,9 | 26,7 | 47,9 | 24              | 10,4 | 21                  | 87,5  | 3        | 12,5 | 23,4          | 8,0  | 31,6 | 41,6 | 24,0 | 82,1  | 0,7022                         | 0,90 | 0,53         | 1,54 |                  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,6088 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Muscle or Joint Pain

|                    |     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |        |
|--------------------|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|--------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|--------|
|                    |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                       | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| Vaccination status | Yes | 77                         | 16,9 | 75                  | 97,4 | 2        | 2,6 | 18,0          | 10,0 | 19,7 | 25,4 | 20,2 | 36,8 | 39              | 16,9 | 37                  | 94,9 | 2        | 5,1 | 18,8          | 8,2  | 20,9 | 30,0 | 20,5 | 41,6 | 0,7625                         | 0,94         | 0,63 | 1,40 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1559        | 0,4964 |
|                    | No  | 276                        | 60,5 | 270                 | 97,8 | 6        | 2,2 | 15,0          | 12,7 | 17,4 | 22,8 | 21,2 | 26,3 | 130             | 56,3 | 125                 | 96,2 | 5        | 3,8 | 18,8          | 14,9 | 20,8 | 31,4 | 24,2 | 40,7 | 0,0006                         | 0,69         | 0,55 | 0,85 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0031 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Fatigue

|                                     |                   | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |        |                          |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|--------|--------------------------|
| Name                                | Level             | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank<br>p-value            | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test |        | Peto-Prentice<br>p-value |
|                                     |                   | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median |                                | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     |        |                          |
| All                                 | n/a               | 361                        | 79,2 | 352                 | 97,5  | 9        | 2,5 | 17,1          | 14,8                | 18,6                | 25,3           | 22,0                    | 29,2                    | 188             | 81,4 | 181                 | 96,3  | 7        | 3,7  | 18,1          | 15,2                | 20,8                | 40,5           | 31,2                    | 46,8                    | 0,0005                         | 0,73         | 0,61         | 0,87         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0005 |                          |
| Sex                                 | Male              | 179                        | 39,3 | 175                 | 97,8  | 4        | 2,2 | 15,5          | 13,7                | 18,7                | 24,6           | 21,3                    | 30,2                    | 97              | 42,0 | 95                  | 97,9  | 2        | 2,1  | 16,3          | 8,3                 | 20,5                | 38,4           | 25,8                    | 45,9                    | 0,0159                         | 0,73         | 0,57         | 0,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8740           | 0,0403 |                          |
|                                     | Female            | 182                        | 39,9 | 177                 | 97,3  | 5        | 2,7 | 17,4          | 13,9                | 19,1                | 25,9           | 22,0                    | 30,0                    | 91              | 39,4 | 86                  | 94,5  | 5        | 5,5  | 19,7          | 15,7                | 26,9                | 44,9           | 31,5                    | 54,1                    | 0,0130                         | 0,72         | 0,56         | 0,93         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0047 |                          |
| Age -1                              | < 18 years        | 57                         | 12,5 | 56                  | 98,2  | 1        | 1,8 | 11,5          | 5,3                 | 16,5                | 19,7           | 16,5                    | 22,6                    | 20              | 8,7  | 18                  | 90,0  | 2        | 10,0 | 13,9          | 1,5                 | 19,5                | 23,9           | 13,8                    | 72,4                    | 0,0665                         | 0,60         | 0,35         | 1,04         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0936           | 0,2104 |                          |
|                                     | >= 18 years       | 304                        | 66,7 | 296                 | 97,4  | 8        | 2,6 | 18,0          | 15,2                | 19,3                | 28,6           | 23,2                    | 30,5                    | 168             | 72,7 | 163                 | 97,0  | 5        | 3,0  | 19,6          | 15,5                | 22,4                | 41,0           | 31,7                    | 47,1                    | 0,0054                         | 0,76         | 0,63         | 0,92         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0027 |                          |
| Age -2                              | < 20 years        | 68                         | 14,9 | 67                  | 98,5  | 1        | 1,5 | 11,9          | 5,6                 | 16,8                | 20,9           | 18,0                    | 22,8                    | 28              | 12,1 | 26                  | 92,9  | 2        | 7,1  | 15,4          | 1,8                 | 24,7                | 41,2           | 17,7                    | 72,4                    | 0,0133                         | 0,56         | 0,35         | 0,89         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0454           | 0,0444 |                          |
|                                     | >= 20 years       | 293                        | 64,3 | 285                 | 97,3  | 8        | 2,7 | 17,9          | 15,2                | 19,1                | 28,9           | 23,2                    | 30,5                    | 160             | 69,3 | 155                 | 96,9  | 5        | 3,1  | 19,2          | 15,2                | 21,4                | 40,5           | 31,2                    | 46,1                    | 0,0117                         | 0,78         | 0,64         | 0,95         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0061 |                          |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 73                         | 16,0 | 73                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 10,8          | 6,4                 | 15,0                | 20,5           | 15,2                    | 25,8                    | 42              | 18,2 | 42                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 6,6           | 3,6                 | 13,5                | 19,5           | 13,2                    | 25,8                    | 0,3904                         | 0,84         | 0,57         | 1,25         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4838           | 0,7159 |                          |
|                                     | >= 12             | 288                        | 63,2 | 279                 | 96,9  | 9        | 3,1 | 18,3          | 16,5                | 19,5                | 28,0           | 23,2                    | 30,5                    | 146             | 63,2 | 139                 | 95,2  | 7        | 4,8  | 22,4          | 17,7                | 28,3                | 45,3           | 39,2                    | 53,8                    | 0,0004                         | 0,69         | 0,56         | 0,85         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001 |                          |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 262                        | 57,5 | 258                 | 98,5  | 4        | 1,5 | 17,1          | 14,4                | 18,4                | 23,2           | 21,3                    | 28,5                    | 135             | 58,4 | 133                 | 98,5  | 2        | 1,5  | 16,2          | 13,2                | 20,0                | 36,9           | 25,8                    | 44,9                    | 0,0076                         | 0,75         | 0,61         | 0,93         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5136           | 0,0122 |                          |
|                                     | Rest of the world | 99                         | 21,7 | 94                  | 94,9  | 5        | 5,1 | 16,8          | 9,0                 | 22,0                | 31,6           | 23,2                    | 42,8                    | 53              | 22,9 | 48                  | 90,6  | 5        | 9,4  | 25,7          | 17,3                | 33,7                | 47,4           | 32,3                    | 62,2                    | 0,0294                         | 0,68         | 0,48         | 0,96         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0162 |                          |
| Body weight                         | < 80 kg           | 296                        | 64,9 | 288                 | 97,3  | 8        | 2,7 | 16,5          | 14,1                | 18,2                | 23,3           | 21,4                    | 28,6                    | 153             | 66,2 | 148                 | 96,7  | 5        | 3,3  | 19,2          | 14,0                | 20,8                | 40,2           | 31,0                    | 46,1                    | 0,0035                         | 0,74         | 0,61         | 0,91         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7045           | 0,0011 |                          |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Alleviation of Fatigue

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |                  |  |               |  |   |  |  |        |        |
|--|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|-------|--------------------------------|------|--------------|------|------------------|--|---------------|--|---|--|--|--------|--------|
|  |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |       | log-rank                       |      | Hazard Ratio |      | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |   |  |  |        |        |
|  | >= 80 kg                                 | 65                         | 14,3 | 64                  | 98,5  | 1        | 1,5  | 20,0          | 14,8 | 22,5 | 30,0 | 24,0 | 41,1 | 35              | 15,2 | 33                  | 94,3  | 2        | 5,7  | 16,0          | 8,3  | 31,2 | 43,4 | 25,8 | 55,9  | 0,0570                         | 0,66 | 0,43         | 1,02 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,1723 |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 5                          | 1,1  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 6,9           | 2,5  | 20,8 | 16,6 | 2,5  | 23,2 | 7               | 3,0  | 6                   | 85,7  | 1        | 14,3 | 43,8          | 32,3 | 55,0 | 55,0 | 32,3 | 270,6 | 0,0003                         | 0,00 | 0,00         | NE   |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0260 | 0,0006 |
|  | A/H3                                     | 313                        | 68,6 | 309                 | 98,7  | 4        | 1,3  | 17,4          | 15,2 | 19,0 | 25,8 | 22,0 | 29,6 | 158             | 68,4 | 153                 | 96,8  | 5        | 3,2  | 17,4          | 14,0 | 20,5 | 40,2 | 26,9 | 47,1  | 0,0021                         | 0,74 | 0,61         | 0,90 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0044 |        |
|  | B  | 27                         | 5,9  | 23                  | 85,2  | 4        | 14,8 | 9,0           | 4,1  | 24,6 | 36,8 | 11,5 | 53,0 | 18              | 7,8  | 17                  | 94,4  | 1        | 5,6  | 19,5          | 3,5  | 33,7 | 42,7 | 19,5 | 52,0  | 0,8226                         | 0,93 | 0,50         | 1,74 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,6356 |        |
|  | Miscellaneous                            | 16                         | 3,5  | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3  | 15,8          | 3,2  | 20,7 | 20,9 | 13,5 | 30,2 | 5               | 2,2  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 30,0          | 15,5 | 32,2 | 31,0 | 15,5 | 62,2  | 0,8691                         | 0,92 | 0,32         | 2,63 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,3922 |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 318                        | 69,7 | 314                 | 98,7  | 4        | 1,3  | 17,4          | 15,2 | 18,7 | 25,3 | 22,0 | 29,2 | 165             | 71,4 | 159                 | 96,4  | 6        | 3,6  | 18,1          | 14,2 | 20,8 | 40,5 | 31,1 | 47,2  | 0,0003                         | 0,70 | 0,58         | 0,85 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,5054 | 0,0007 |
|  | B  | 27                         | 5,9  | 23                  | 85,2  | 4        | 14,8 | 9,0           | 4,1  | 24,6 | 36,8 | 11,5 | 53,0 | 18              | 7,8  | 17                  | 94,4  | 1        | 5,6  | 19,5          | 3,5  | 33,7 | 42,7 | 19,5 | 52,0  | 0,8226                         | 0,93 | 0,50         | 1,74 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,6356 |        |
|  | Miscellaneous                            | 16                         | 3,5  | 15                  | 93,8  | 1        | 6,3  | 15,8          | 3,2  | 20,7 | 20,9 | 13,5 | 30,2 | 5               | 2,2  | 5                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 30,0          | 15,5 | 32,2 | 31,0 | 15,5 | 62,2  | 0,8691                         | 0,92 | 0,32         | 2,63 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,3922 |        |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 194                        | 42,5 | 191                 | 98,5  | 3        | 1,5  | 17,3          | 13,6 | 18,7 | 24,2 | 21,3 | 28,9 | 102             | 44,2 | 98                  | 96,1  | 4        | 3,9  | 17,4          | 13,2 | 23,4 | 39,8 | 30,0 | 49,4  | 0,0002                         | 0,62 | 0,49         | 0,80 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,1643 | 0,0023 |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 167                        | 36,6 | 161                 | 96,4  | 6        | 3,6  | 16,8          | 14,1 | 19,1 | 28,5 | 22,0 | 32,1 | 86              | 37,2 | 83                  | 96,5  | 3        | 3,5  | 19,7          | 14,9 | 22,4 | 40,7 | 28,3 | 51,5  | 0,1719                         | 0,83 | 0,64         | 1,08 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0593 |        |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 144                        | 31,6 | 143                 | 99,3  | 1        | 0,7  | 15,0          | 12,4 | 18,6 | 22,3 | 21,2 | 29,3 | 70              | 30,3 | 67                  | 95,7  | 3        | 4,3  | 14,0          | 8,0  | 20,5 | 38,4 | 22,4 | 52,0  | 0,0104                         | 0,68 | 0,51         | 0,92 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,6597 | 0,0801 |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 92                         | 20,2 | 90                  | 97,8  | 2        | 2,2  | 14,9          | 6,8  | 16,6 | 21,4 | 18,9 | 27,0 | 60              | 26,0 | 60                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 17,3          | 7,8  | 20,1 | 29,7 | 20,1 | 40,7  | 0,3455                         | 0,85 | 0,61         | 1,19 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0891 |        |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 81                         | 17,8 | 79                  | 97,5  | 2        | 2,5  | 18,7          | 15,0 | 20,7 | 26,7 | 21,9 | 30,4 | 32              | 13,9 | 31                  | 96,9  | 1        | 3,1  | 20,5          | 3,6  | 31,5 | 45,4 | 20,8 | 62,8  | 0,0925                         | 0,70 | 0,46         | 1,06 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0660 |        |
|  | Missing                                  | 44                         | 9,6  | 40                  | 90,9  | 4        | 9,1  | 22,2          | 16,5 | 31,6 | 40,2 | 30,0 | 48,0 | 26              | 11,3 | 23                  | 88,5  | 3        | 11,5 | 38,3          | 17,3 | 55,6 | 57,0 | 42,0 | 85,0  | 0,2343                         | 0,73 | 0,44         | 1,23 |                  |  |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |  | 0,0604 |        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

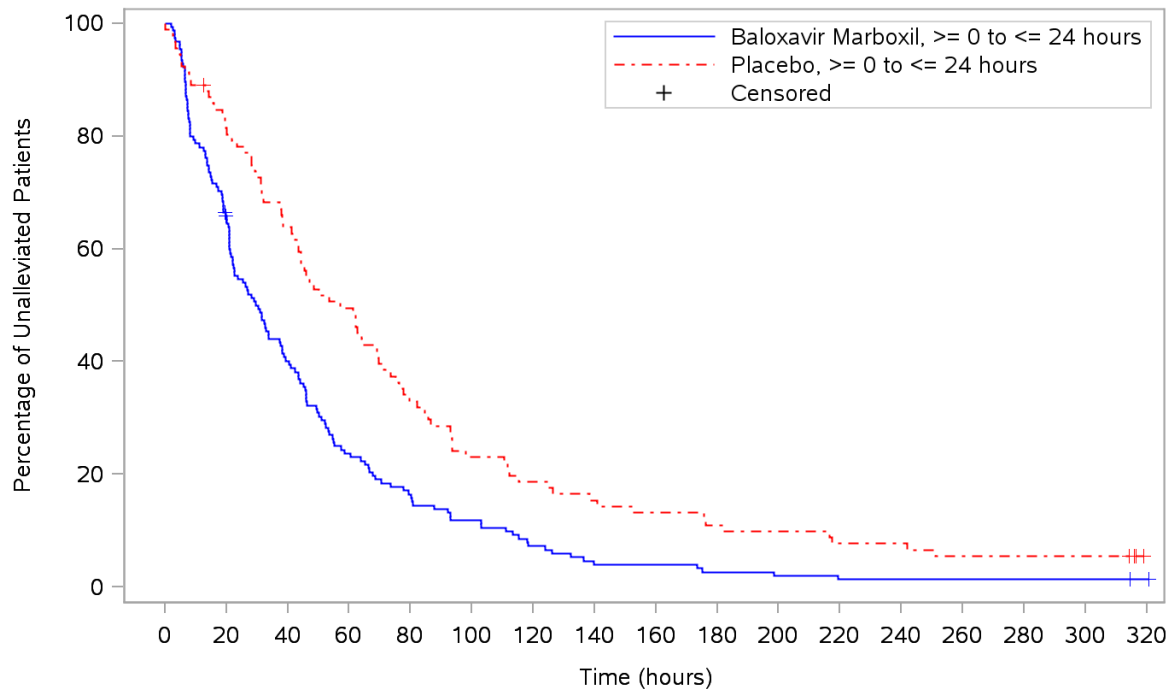
Time to Alleviation of Fatigue

|                    |     | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |   |  |                  |        |               |  |
|--------------------|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|-----------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|--------------------------------|------|--------------|------|---|--|------------------|--------|---------------|--|
|                    |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                       |      | Hazard Ratio |      |   |  | Interaction Test |        | Peto-Prentice |  |
| Vaccination status | Yes | 81                         | 17,8 | 79                  | 97,5 | 2        | 2,5 | 19,6          | 9,3  | 21,7 | 30,2 | 22,0 | 38,1 | 48              | 20,8 | 45                  | 93,8 | 3        | 6,3 | 19,7          | 6,5  | 38,3 | 47,1 | 36,9 | 52,0 | 0,2614                         | 0,81 | 0,56         | 1,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  | 0,3627           | 0,1016 |               |  |
|                    | No  | 280                        | 61,4 | 273                 | 97,5 | 7        | 2,5 | 15,9          | 14,3 | 18,3 | 23,7 | 21,5 | 28,6 | 140             | 60,6 | 136                 | 97,1 | 4        | 2,9 | 17,3          | 14,0 | 20,8 | 37,2 | 26,9 | 44,9 | 0,0007                         | 0,70 | 0,57         | 0,86 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |                  | 0,0019 |               |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset; Time to alleviation of cough

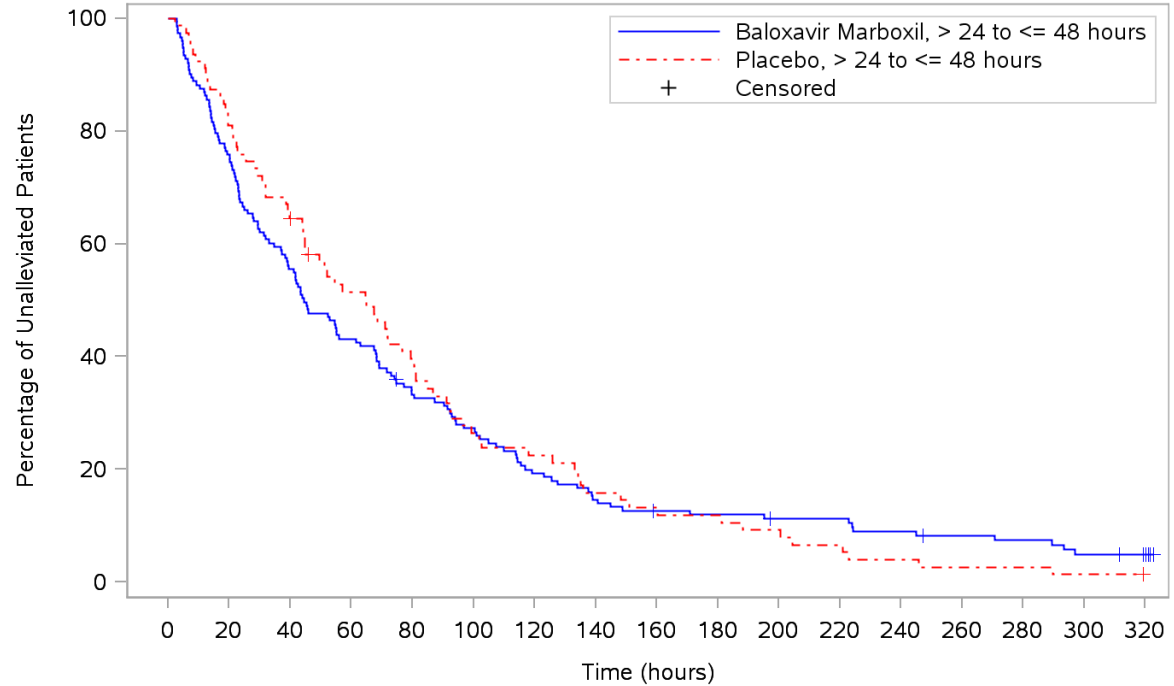


|   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |    |
|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|----|
| Patients at risk                        |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 155 | 99 | 61 | 36 | 25 | 18 | 11 | 6  | 6  | 4  | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1  |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 92  | 74 | 58 | 45 | 30 | 21 | 17 | 14 | 12 | 10 | 9 | 7 | 7 | 5 | 5 | NE |
| Patients censored                       |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 0   | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3  |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 0   | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NE |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset; Time to alleviation of cough

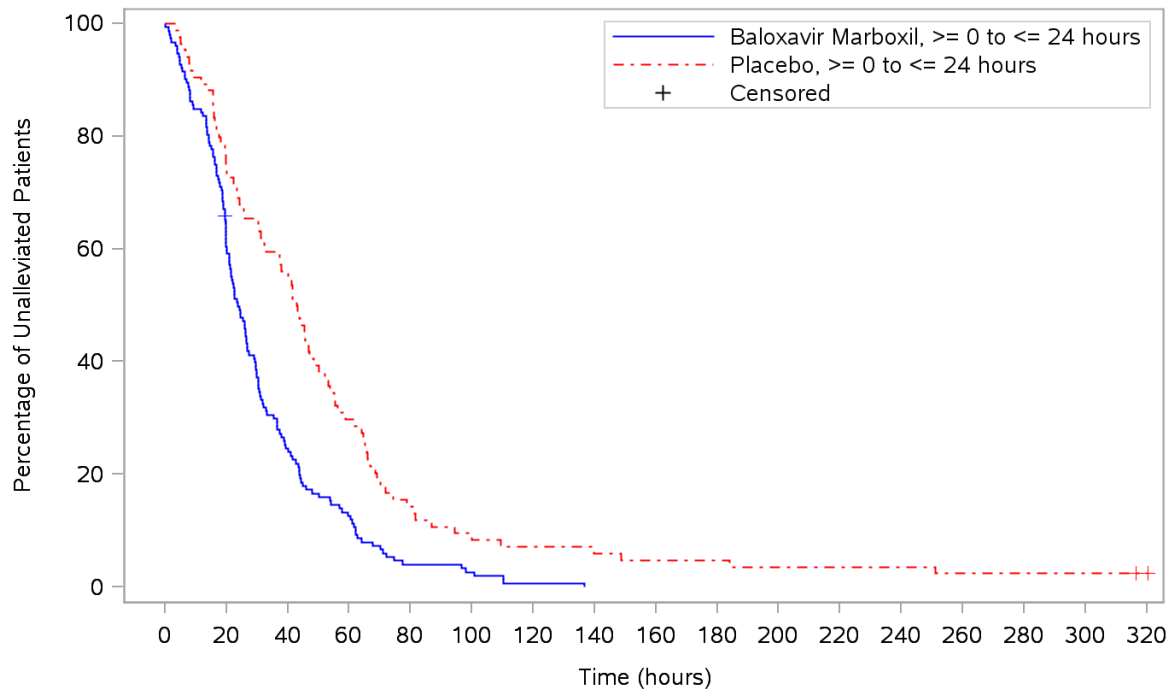


|   |                              |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |
|---|------------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|----|
| Patients at risk                        |                              |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | Placebo, > 24 to <= 48 hours | 153 | 116 | 85 | 66 | 50 | 41 | 29 | 22 | 18 | 17 | 15 | 15 | 12 | 10 | 9 | 6 | 4  |
|   |                              | 79  | 64  | 50 | 39 | 30 | 20 | 17 | 12 | 10 | 9  | 7  | 5  | 3  | 2  | 2 | 1 | NE |
| Patients censored                       |                              |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours | Placebo, > 24 to <= 48 hours | 0   | 0   | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 4  | 4 | 4 | 6  |
|   |                              | 0   | 0   | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2 | 2 | NE |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset; Time to alleviation of headache

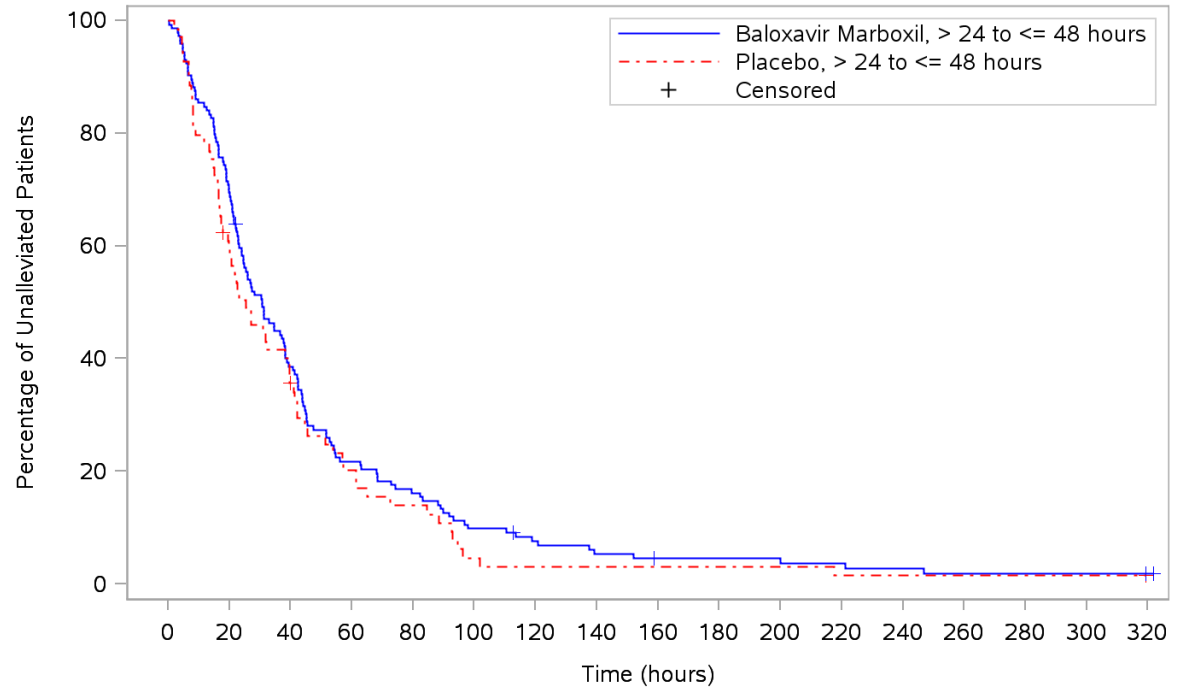


|   |     |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk                        |     |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 152 | 90 | 37 | 19 | 6  | 4 | 1 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 84  | 63 | 47 | 25 | 12 | 7 | 6 | 5  | 4  | 4  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| Patients censored                       |     |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 0   | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset; Time to alleviation of headache

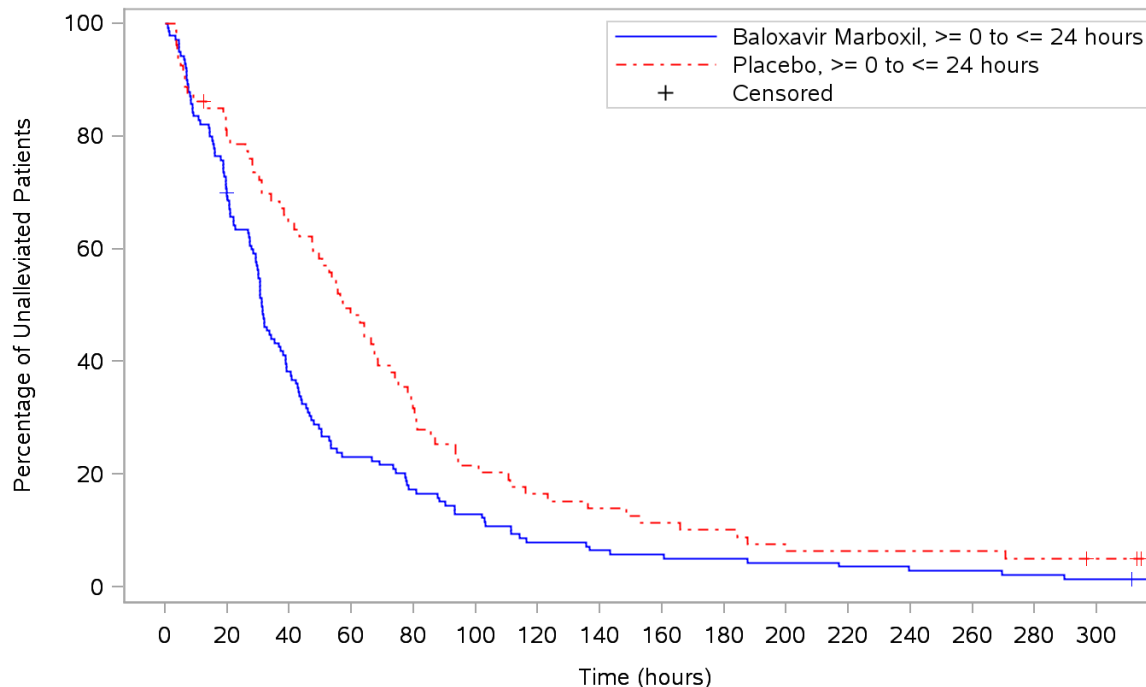


| Patients at risk                        |  | 0   | 20  | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 | 200 | 220 | 240 | 260 | 280 | 300 | 320 |
|---|--|-----|-----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours |  | 144 | 100 | 55 | 31 | 23 | 14  | 10  | 7   | 5   | 5   | 4   | 4   | 3   | 2   | 2   | 2   | 1   |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            |  | 69  | 40  | 23 | 13 | 9  | 3   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | NE  |
| Patients censored                       |  |     |     |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours |  | 0   | 0   | 1  | 1  | 1  | 1   | 2   | 2   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 4   |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            |  | 0   | 1   | 2  | 2  | 2  | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | NE  |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset; Time to alleviation of nasal discharge/nasal congestion

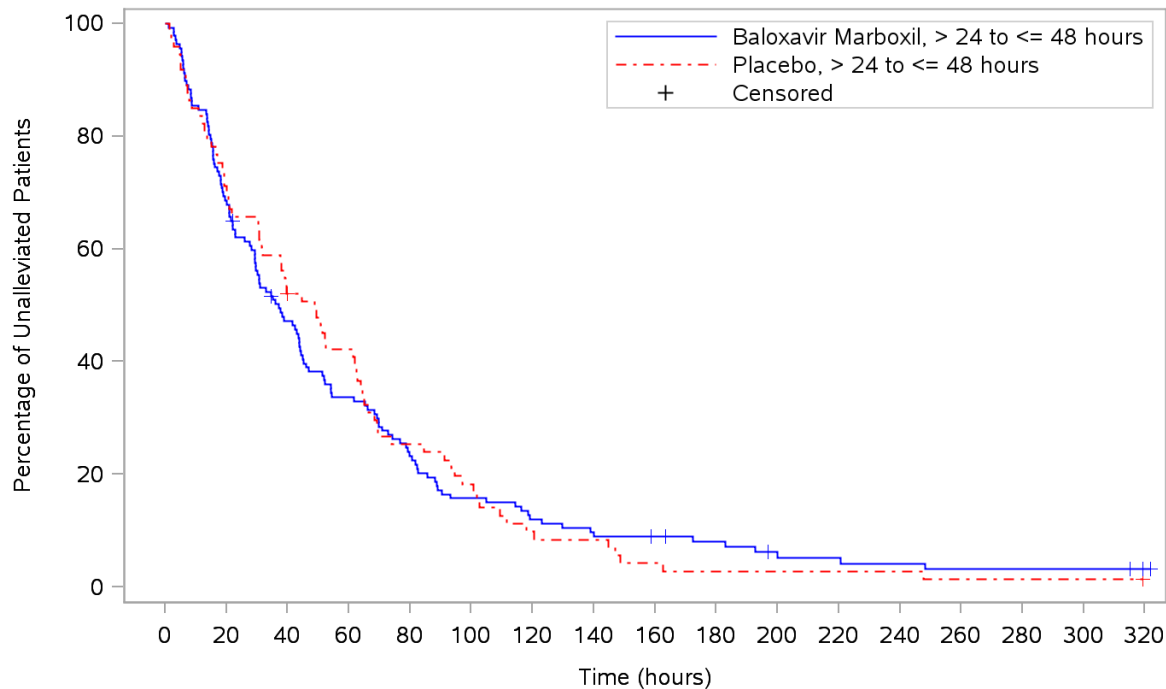


|   |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Patients at risk                        |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 140 | 96 | 53 | 32 | 24 | 18 | 11 | 9  | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | NE |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 80  | 63 | 51 | 38 | 25 | 17 | 13 | 11 | 9 | 8 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 3 | NE |
| Patients censored                       |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 0 to <= 24 hours | 0   | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NE |
| Placebo, >= 0 to <= 24 hours            | 0   | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | NE |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Time to treatment from flu onset; Time to alleviation of nasal discharge/nasal congestion



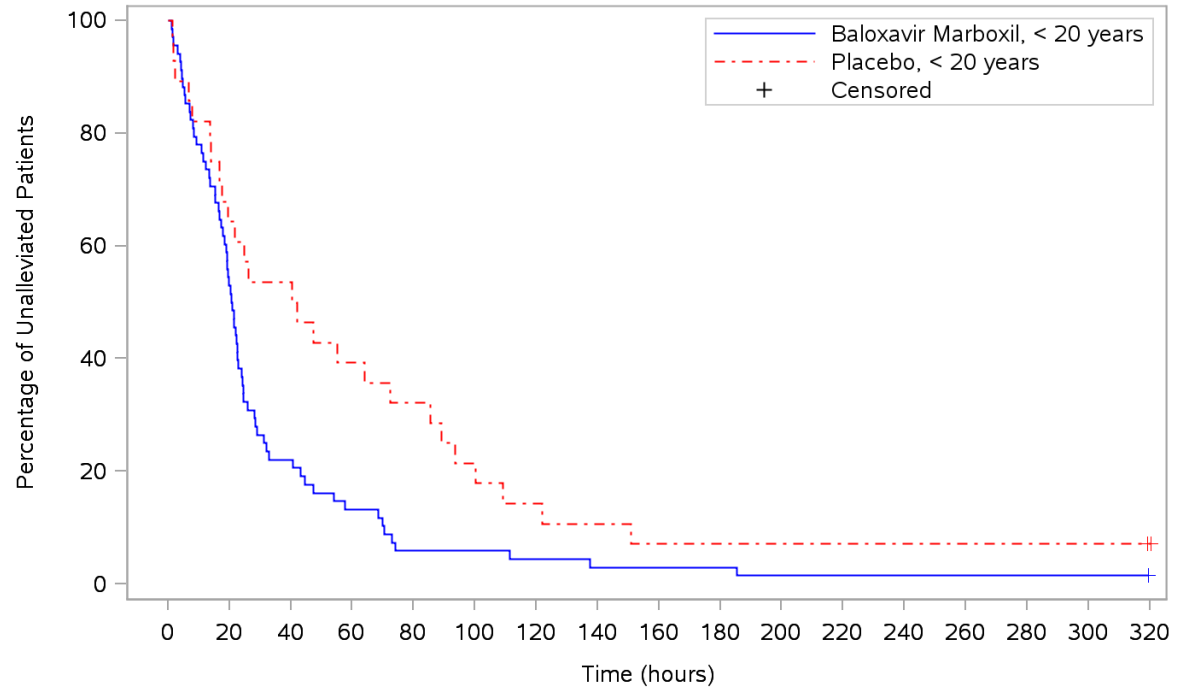
|   |  |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |    |
|---|--|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|----|
| Patients at risk                        |  |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours |  | 137 | 94 | 63 | 45 | 31 | 21 | 16 | 12 | 11 | 9 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 1  |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            |  | 73  | 52 | 37 | 30 | 18 | 13 | 7  | 6  | 3  | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | NE |
| Patients censored                       |  |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, > 24 to <= 48 hours |  | 0   | 0  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 3  | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 7  |
| Placebo, > 24 to <= 48 hours            |  | 0   | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NE |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Age -2; Time to alleviation of fatigue

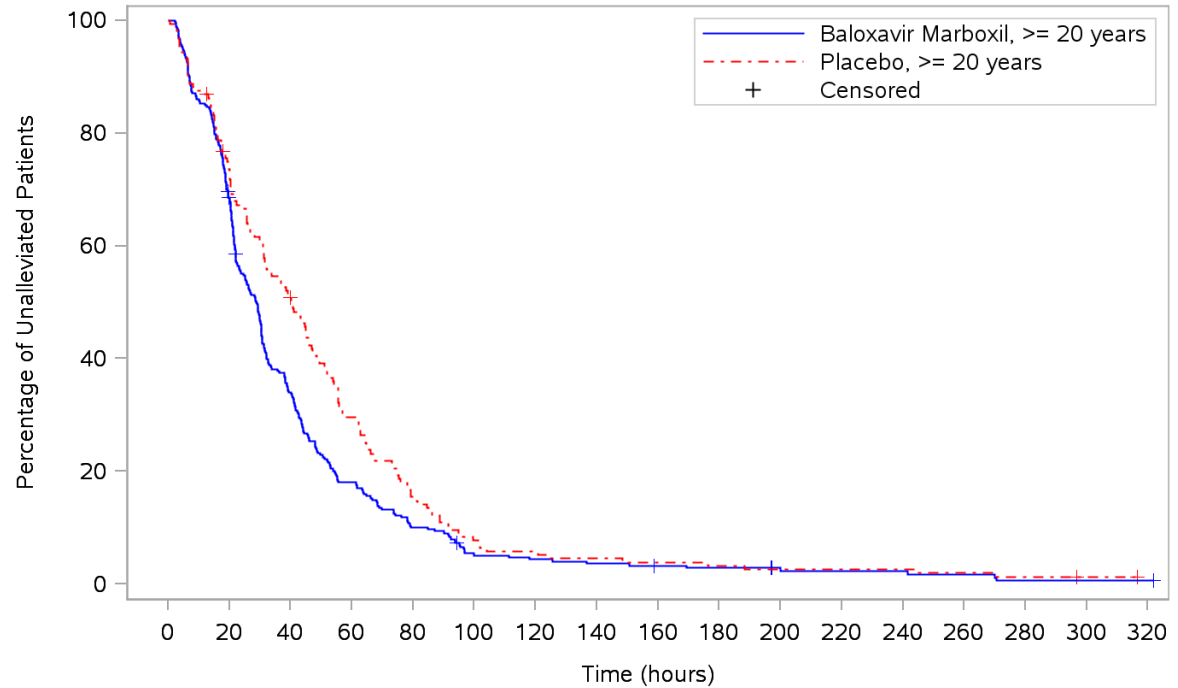


| Patients at risk               |  | 0  | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 | 200 | 220 | 240 | 260 | 280 | 300 | 320 |
|--------------------------------|--|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, < 20 years |  | 68 | 36 | 15 | 9  | 4  | 4   | 3   | 2   | 2   | 2   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | NE  |
| Placebo, < 20 years            |  | 28 | 18 | 15 | 11 | 9  | 6   | 4   | 3   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 1   |
| Patients censored              |  |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, < 20 years |  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | NE  |
| Placebo, < 20 years            |  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Age >= 20; Time to alleviation of fatigue

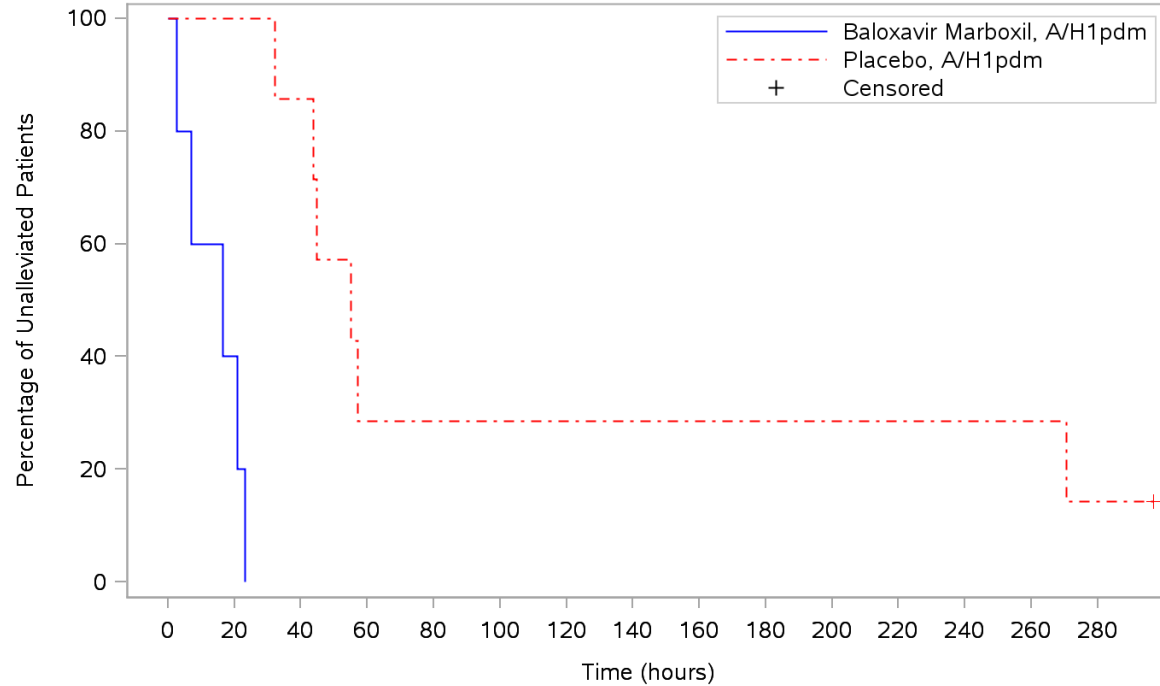


|                                 |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---------------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Patients at risk                |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 20 years | 293 | 199 | 98 | 52 | 29 | 14 | 12 | 10 | 8 | 7 | 4 | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1  |
| Placebo, >= 20 years            | 160 | 116 | 79 | 46 | 24 | 12 | 9  | 7  | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | NE |
| Patients censored               |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 20 years | 0   | 2   | 3  | 3  | 3  | 4  | 4  | 4  | 5 | 5 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7  |
| Placebo, >= 20 years            | 0   | 2   | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | NE |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1; Time to alleviation of fatigue

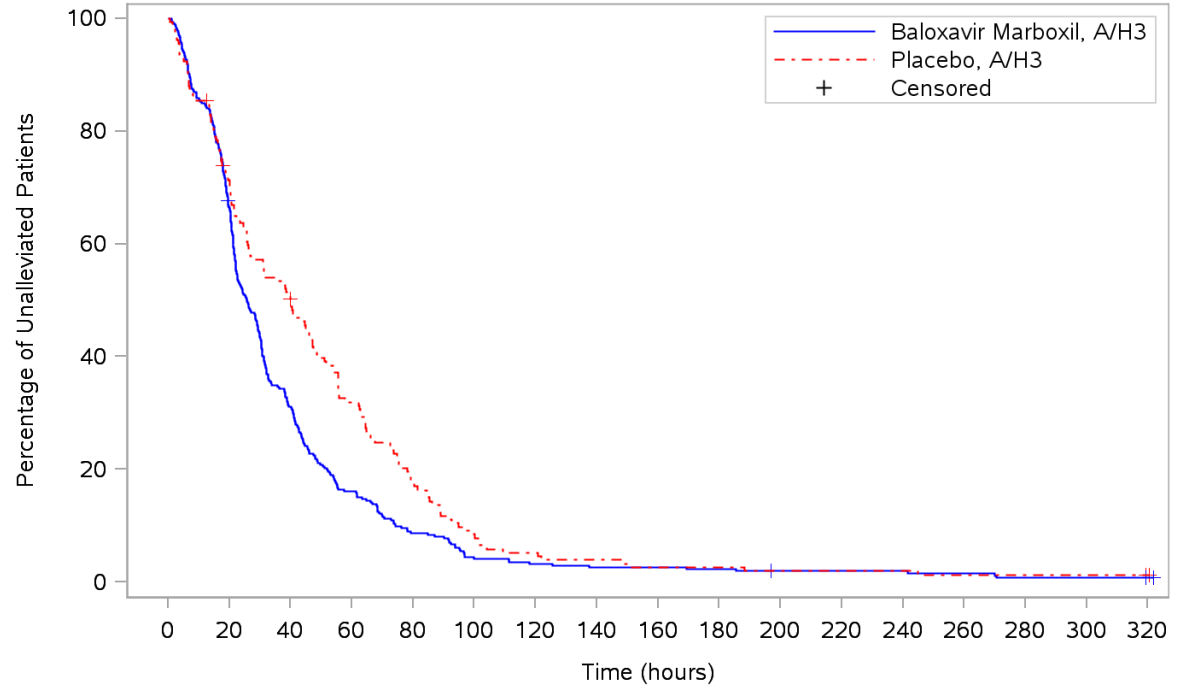


|                             |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk            |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 5 | 2 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A/H1pdm            | 7 | 7 | 6  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | NE |
| Patients censored           |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 0 | 0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, A/H1pdm            | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | NE |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1; Time to alleviation of fatigue

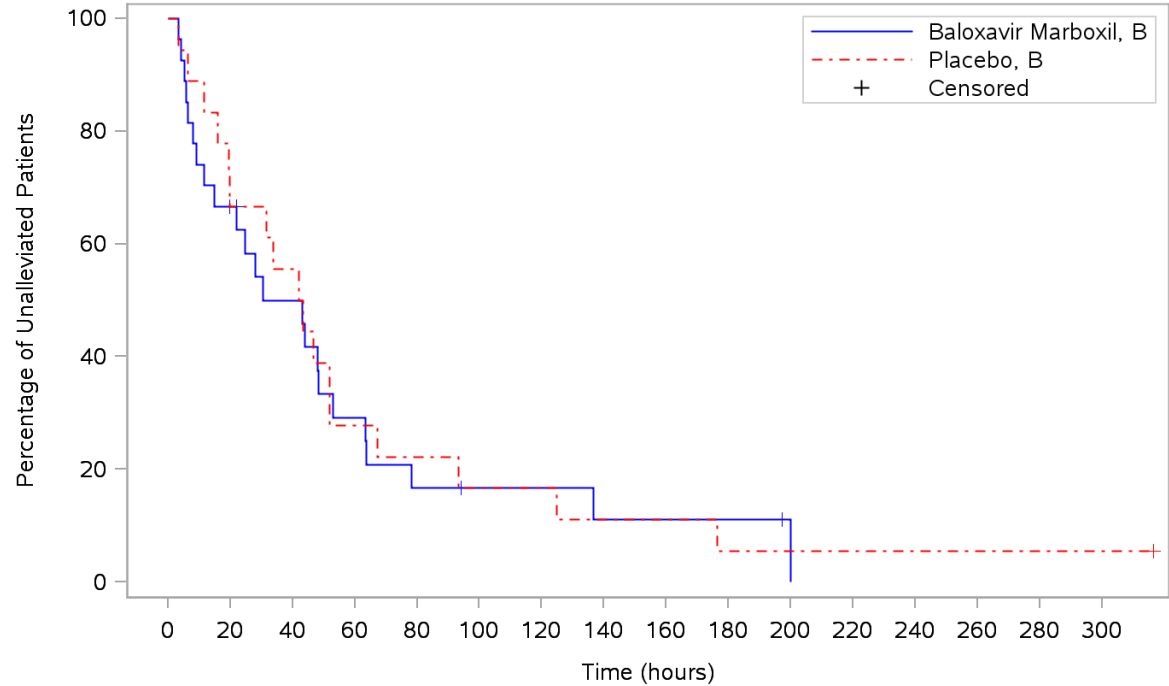


|                          |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients at risk         |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 313 | 207 | 97 | 50 | 27 | 13 | 10 | 8 | 8 | 7 | 5 | 5 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 |
| Placebo, A/H3            | 158 | 111 | 77 | 49 | 27 | 13 | 8  | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Patients censored        |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 0   | 1   | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| Placebo, A/H3            | 0   | 2   | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1; Time to alleviation of fatigue

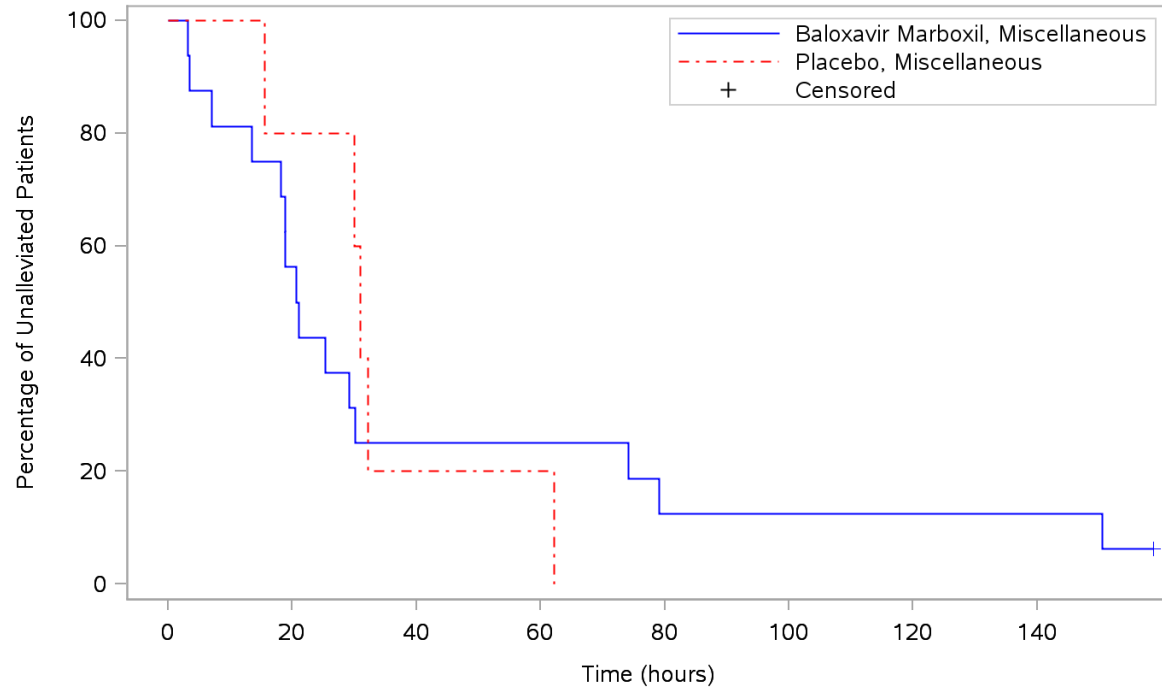


|                       |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk      |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 27 | 17 | 12 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, B            | 18 | 12 | 10 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | NE |
| Patients censored     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0  | 1  | 2  | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Placebo, B            | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | NE |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Time to Alleviation of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40815**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1; Time to alleviation of fatigue



| Patients at risk                  |    | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 |
|-----------------------------------|----|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 16 | 9 | 4 | 4  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | NE |
| Placebo, Miscellaneous            | 5  | 4 | 1 | 1  | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Patients censored                 |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous | 0  | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | NE |
| Placebo, Miscellaneous            | 0  | 0 | 0 | 0  | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Program: ..I\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..DT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAC.pdf  
 13AUG2020 11:12

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level             | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|                                     |                   | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
|                                     |                   | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (1r)     | p-value       |
| All                                 | n/a               | 448                        | 98,2 | 428        | 95,5 | 20       | 4,5  | 18,2          | 17,1                | 19,0                | 24,5           | 22,6                    | 26,6                    | 230             | 99,6 | 218                 | 94,8 | 12       | 5,2  | 20,5          | 18,6                | 22,6                | 42,0           | 37,4                    | 44,6                    | <.0001                         | 0,65         | 0,55         | 0,77         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Sex                                 | Male              | 230                        | 50,4 | 221        | 96,1 | 9        | 3,9  | 19,1          | 18,1                | 20,5                | 26,5           | 24,1                    | 29,9                    | 120             | 51,9 | 116                 | 96,7 | 4        | 3,3  | 22,6          | 20,3                | 30,7                | 44,6           | 38,8                    | 51,8                    | <.0001                         | 0,60         | 0,47         | 0,75         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5433           | <.0001        |
|                                     | Female            | 218                        | 47,8 | 207        | 95,0 | 11       | 5,0  | 17,0          | 13,8                | 18,2                | 22,2           | 20,7                    | 25,2                    | 110             | 47,6 | 102                 | 92,7 | 8        | 7,3  | 17,2          | 13,0                | 20,8                | 37,6           | 26,7                    | 43,5                    | 0,0069                         | 0,72         | 0,57         | 0,91         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0055        |
| Age -1                              | < 18 years        | 62                         | 13,6 | 57         | 91,9 | 5        | 8,1  | 19,0          | 8,7                 | 22,0                | 27,1           | 22,0                    | 32,0                    | 27              | 11,7 | 26                  | 96,3 | 1        | 3,7  | 21,9          | 8,1                 | 32,6                | 43,1           | 26,9                    | 50,8                    | 0,2433                         | 0,76         | 0,48         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3544           | 0,0547        |
|                                     | >= 18 years       | 386                        | 84,6 | 371        | 96,1 | 15       | 3,9  | 18,2          | 17,1                | 18,9                | 24,4           | 22,2                    | 26,4                    | 203             | 87,9 | 192                 | 94,6 | 11       | 5,4  | 20,3          | 16,8                | 22,6                | 42,0           | 34,5                    | 44,6                    | <.0001                         | 0,63         | 0,53         | 0,76         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Age -2                              | < 20 years        | 79                         | 17,3 | 73         | 92,4 | 6        | 7,6  | 17,3          | 11,9                | 21,0                | 25,3           | 22,1                    | 31,7                    | 38              | 16,5 | 36                  | 94,7 | 2        | 5,3  | 22,6          | 17,2                | 32,6                | 43,6           | 30,3                    | 50,8                    | 0,1058                         | 0,72         | 0,48         | 1,07         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4632           | 0,0166        |
|                                     | >= 20 years       | 369                        | 80,9 | 355        | 96,2 | 14       | 3,8  | 18,2          | 17,1                | 18,9                | 24,4           | 22,2                    | 26,5                    | 192             | 83,1 | 182                 | 94,8 | 10       | 5,2  | 20,3          | 16,5                | 22,4                | 41,5           | 34,1                    | 44,6                    | <.0001                         | 0,64         | 0,53         | 0,76         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 140                        | 30,7 | 136        | 97,1 | 4        | 2,9  | 16,9          | 13,9                | 18,2                | 22,1           | 20,0                    | 25,4                    | 72              | 31,2 | 70                  | 97,2 | 2        | 2,8  | 18,7          | 13,8                | 21,4                | 38,7           | 22,4                    | 44,0                    | 0,0031                         | 0,64         | 0,48         | 0,86         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9864           | 0,0056        |
|                                     | >= 12             | 308                        | 67,5 | 292        | 94,8 | 16       | 5,2  | 19,1          | 17,7                | 19,9                | 25,6           | 23,3                    | 28,1                    | 158             | 68,4 | 148                 | 93,7 | 10       | 6,3  | 21,6          | 19,3                | 28,9                | 42,6           | 37,6                    | 50,4                    | <.0001                         | 0,65         | 0,53         | 0,79         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 340                        | 74,6 | 337        | 99,1 | 3        | 0,9  | 18,4          | 17,4                | 19,1                | 23,9           | 21,9                    | 25,4                    | 175             | 75,8 | 171                 | 97,7 | 4        | 2,3  | 20,5          | 18,6                | 22,6                | 40,9           | 33,3                    | 44,6                    | <.0001                         | 0,53         | 0,44         | 0,65         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0521           | <.0001        |
|                                     | Rest of the world | 108                        | 23,7 | 91         | 84,3 | 17       | 15,7 | 15,0          | 8,8                 | 21,6                | 31,7           | 23,9                    | 43,1                    | 55              | 23,8 | 47                  | 85,5 | 8        | 14,5 | 20,8          | 8,1                 | 32,2                | 43,8           | 32,2                    | 55,7                    | 0,4022                         | 0,86         | 0,60         | 1,22         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2420        |
| Body weight                         | < 80 kg           | 369                        | 80,9 | 351        | 95,1 | 18       | 4,9  | 18,2          | 17,1                | 18,9                | 24,5           | 22,2                    | 26,6                    | 189             | 81,8 | 180                 | 95,2 | 9        | 4,8  | 20,3          | 18,5                | 22,6                | 42,1           | 34,1                    | 46,4                    | <.0001                         | 0,66         | 0,55         | 0,79         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8402           | <.0001        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |  | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         | Placebo (N=231)         |          |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                         |          |              |              |              |   |                  |               |
|--|--|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|  |  | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                                |                         | log-rank | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                     | Level                                    | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n        | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median        | 95% Upper CL for Median | p-value  | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (1r)     | p-value       |
|  | >= 80 kg                                 | 79                         | 17,3 | 77         | 97,5 | 2        | 2,5  | 18,6          | 9,8                 | 20,2                | 25,2           | 21,3                    | 30,9                    | 41       | 17,7 | 38                  | 92,7  | 3        | 7,3  | 20,9          | 10,7                | 32,8                | 42,0           | 32,2                           | 52,8                    | 0,0234   | 0,64         | 0,43         | 0,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0172        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7                          | 1,5  | 6          | 85,7 | 1        | 14,3 | 6,1           | 2,6                 | 16,9                | 16,9           | 2,6                     | 62,1                    | 7        | 3,0  | 6                   | 85,7  | 1        | 14,3 | 21,5          | 12,4                | 32,2                | 32,2           | 12,4                           | 97,7                    | 0,4243   | 0,63         | 0,20         | 1,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4067           | 0,1967        |
|  | A/H3                                     | 385                        | 84,4 | 376        | 97,7 | 9        | 2,3  | 18,2          | 17,0                | 19,1                | 24,0           | 22,1                    | 25,4                    | 195      | 84,4 | 188                 | 96,4  | 7        | 3,6  | 20,5          | 18,5                | 22,6                | 42,1           | 37,6                           | 46,0                    | <.0001   | 0,60         | 0,51         | 0,72         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |
|  | B  | 38                         | 8,3  | 30         | 78,9 | 8        | 21,1 | 21,0          | 12,7                | 28,1                | 39,1           | 26,5                    | 43,6                    | 20       | 8,7  | 16                  | 80,0  | 4        | 20,0 | 18,6          | 2,5                 | 32,7                | 39,9           | 16,8                           | 89,1                    | 0,6306   | 0,86         | 0,47         | 1,59         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,8641        |
|  | Miscellaneous                            | 18                         | 3,9  | 16         | 88,9 | 2        | 11,1 | 17,7          | 2,9                 | 30,1                | 31,9           | 17,7                    | 48,7                    | 8        | 3,5  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 19,5          | 6,8                 | 44,5                | 40,9           | 6,8                            | 68,6                    | 0,7974   | 1,12         | 0,47         | 2,68         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,6665        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 392                        | 86,0 | 382        | 97,4 | 10       | 2,6  | 18,1          | 16,9                | 18,9                | 23,9           | 22,1                    | 25,4                    | 202      | 87,4 | 194                 | 96,0  | 8        | 4,0  | 20,8          | 18,5                | 22,6                | 42,0           | 37,5                           | 46,0                    | <.0001   | 0,60         | 0,51         | 0,72         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2295           | <.0001        |
|  | B  | 38                         | 8,3  | 30         | 78,9 | 8        | 21,1 | 21,0          | 12,7                | 28,1                | 39,1           | 26,5                    | 43,6                    | 20       | 8,7  | 16                  | 80,0  | 4        | 20,0 | 18,6          | 2,5                 | 32,7                | 39,9           | 16,8                           | 89,1                    | 0,6306   | 0,86         | 0,47         | 1,59         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,8641        |
|  | Miscellaneous                            | 18                         | 3,9  | 16         | 88,9 | 2        | 11,1 | 17,7          | 2,9                 | 30,1                | 31,9           | 17,7                    | 48,7                    | 8        | 3,5  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 19,5          | 6,8                 | 44,5                | 40,9           | 6,8                            | 68,6                    | 0,7974   | 1,12         | 0,47         | 2,68         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,6665        |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 236                        | 51,8 | 228        | 96,6 | 8        | 3,4  | 19,5          | 18,2                | 20,7                | 27,3           | 24,4                    | 29,8                    | 121      | 52,4 | 115                 | 95,0  | 6        | 5,0  | 21,0          | 19,6                | 29,3                | 43,7           | 36,7                           | 46,8                    | 0,0003   | 0,66         | 0,52         | 0,82         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5082           | 0,0001        |
|  | > 24 to <= 48 hours                      | 212                        | 46,5 | 200        | 94,3 | 12       | 5,7  | 16,8          | 14,2                | 18,1                | 21,8           | 20,0                    | 24,7                    | 109      | 47,2 | 103                 | 94,5  | 6        | 5,5  | 19,3          | 13,8                | 22,6                | 41,5           | 28,9                           | 50,4                    | 0,0006   | 0,66         | 0,51         | 0,83         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0001        |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 178                        | 39,0 | 174        | 97,8 | 4        | 2,2  | 17,3          | 15,3                | 18,8                | 22,2           | 20,7                    | 25,3                    | 90       | 39,0 | 85                  | 94,4  | 5        | 5,6  | 18,6          | 13,6                | 21,9                | 38,3           | 28,2                           | 46,6                    | 0,0006   | 0,63         | 0,49         | 0,82         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6790           | 0,0015        |
|  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125                        | 27,4 | 120        | 96,0 | 5        | 4,0  | 17,4          | 14,7                | 18,9                | 24,3           | 20,5                    | 26,9                    | 70       | 30,3 | 70                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 20,3          | 16,0                | 22,6                | 38,9           | 26,7                           | 46,8                    | 0,0377   | 0,73         | 0,54         | 0,98         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0029        |
|  | Dosing > 4 hours from food intake        | 96                         | 21,1 | 92         | 95,8 | 4        | 4,2  | 19,2          | 16,8                | 20,6                | 25,5           | 22,1                    | 29,8                    | 43       | 18,6 | 42                  | 97,7  | 1        | 2,3  | 21,5          | 7,9                 | 38,8                | 44,0           | 33,0                           | 52,8                    | 0,0009   | 0,53         | 0,37         | 0,78         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0009        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|                    |         | Baloxavir Marboxil (N=456) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo (N=231) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|--------------------|---------|----------------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
| Name               | Level   | Patients                   |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients        |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                       | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
|                    |         | n                          | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n               | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                        | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
|                    | Missing | 49                         | 10,7 | 42         | 85,7 | 7        | 14,3 | 22,1          | 15,9                | 26,5                | 39,1           | 24,3                    | 48,3                    | 27              | 11,7 | 21                  | 77,8 | 6        | 22,2 | 32,2          | 5,8                 | 46,8                | 53,7           | 32,8                    | 71,2                    | 0,1993                         | 0,71         | 0,42         | 1,20         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1397        |
| Vaccination status | Yes     | 106                        | 23,2 | 105        | 99,1 | 1        | 0,9  | 18,7          | 17,5                | 20,0                | 25,4           | 21,5                    | 28,8                    | 54              | 23,4 | 51                  | 94,4 | 3        | 5,6  | 26,7          | 16,1                | 33,0                | 43,1           | 31,8                    | 51,5                    | <.0001                         | 0,48         | 0,34         | 0,68         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2842           | 0,0001        |
|                    | No      | 342                        | 75,0 | 323        | 94,4 | 19       | 5,6  | 17,9          | 16,8                | 18,9                | 24,5           | 22,3                    | 26,7                    | 176             | 76,2 | 167                 | 94,9 | 9        | 5,1  | 20,2          | 16,8                | 21,9                | 40,9           | 34,1                    | 46,0                    | 0,0002                         | 0,70         | 0,58         | 0,84         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | <.0001        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|                                 |                                     |                   | (N=456)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |               |              |               |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test    |                      |              |         |        |  |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|--------|--|
| Param                           | Name                                | Level             | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |   |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                      |              |         |        |  |
|                                 |                                     |                   | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |  |
| Patients with any complications | All                                 | n/a               | 456      | 100,0 | 16         | 3,5 | 231             | 100,0 | 10         | 4,3 | 0,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 1,80         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,038        | 0,023        | 0,81          | Algorithm converged.  | 0,37         | 1,76                           | 0,5948         |                               |               | 1,23                 | Algorithm converged. | 0,57         | 2,68    | 0,6728 |  |
|                                 | Sex                                 | Male              | 232      | 50,9  | 7          | 3,0 | 120             | 51,9  | 4          | 3,3 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 3,15         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,042        | 0,036        | 0,91          | Algorithm converged.  | 0,27         | 3,03                           | 0,8716         | 0,8058                        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,33                 | 3,70         | 1,0000  |        |  |
|                                 |                                     | Female            | 224      | 49,1  | 9          | 4,0 | 111             | 48,1  | 6          | 5,4 | 0,73                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 2,11         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,063        | 0,035        | 0,74          | Algorithm converged.  | 0,27         | 2,04                           | 0,5639         |                               |               | 1,35                 | Algorithm converged. | 0,49         | 3,69    | 0,5814 |  |
|                                 |                                     | Age -1            |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.355428712 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                                |                |                               |               |                      |                      |              |         |        |  |
|                                 |                                     | < 18 years        | 63       | 13,8  | 0          | 0,0 | 27              | 11,7  | 1          | 3,7 | *                              |  |                          |              |               |                      |               |              |               |   |              |                                |                |                               |               |                      |                      |              |         |        |  |
|                                 |                                     | >= 18 years       | 393      | 86,2  | 16         | 4,1 | 204             | 88,3  | 9          | 4,4 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 2,12         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,038        | 0,031        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,42         | 2,05                           | 0,8438         |                               |               | 1,08                 | Algorithm converged. | 0,49         | 2,41    | 0,8322 |  |
|                                 |                                     | Age -2            |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |                          |              |               |                      |               |              |               |   |              |                                |                |                               |               |                      |                      |              |         |        |  |
|                                 |                                     | < 20 years        | 80       | 17,5  | 1          | 1,3 | 38              | 16,5  | 1          | 2,6 | 0,47                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 7,70         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,070        | 0,043        | 0,48          | Algorithm converged.  | 0,03         | 7,39                           | 0,5950         |                               |               | 2,11                 | Algorithm converged. | 0,14         | 32,76   | 0,5422 |  |
|                                 |                                     | >= 20 years       | 376      | 82,5  | 15         | 4,0 | 193             | 83,5  | 9          | 4,7 | 0,85                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 1,98         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,042        | 0,029        | 0,86          | Algorithm converged.  | 0,38         | 1,92                           | 0,7050         |                               |               | 1,17                 | Algorithm converged. | 0,52         | 2,62    | 0,8260 |  |
|                                 | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 144      | 31,6  | 4          | 2,8 | 72              | 31,2  | 4          | 5,6 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 2,00         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,087        | 0,032        | 0,50          | Algorithm converged.  | 0,13         | 1,94                           | 0,3167         |                               |               | 2,00                 | Algorithm converged. | 0,52         | 7,77    | 0,4454 |  |
|                                 |                                     | >= 12             | 312      | 68,4  | 12         | 3,8 | 159             | 68,8  | 6          | 3,8 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38                     | 2,77         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,036        | 0,037        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,39         | 2,67                           | 0,9690         |                               |               | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,38         | 2,57    | 1,0000 |  |
|                                 | Geographic region                   | Japan/Asia        | 343      | 75,2  | 10         | 2,9 | 175             | 75,8  | 7          | 4,0 | 0,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27                     | 1,93         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,045        | 0,023        | 0,73          | Algorithm converged.  | 0,28         | 1,88                           | 0,5134         |                               |               | 1,37                 | Algorithm converged. | 0,53         | 3,54    | 0,6032 |  |
|                                 |                                     | Rest of the world | 113      | 24,8  | 6          | 5,3 | 56              | 24,2  | 3          | 5,4 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 4,12         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,072        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,26         | 3,82                           | 0,9897         |                               |               | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,26         | 3,89    | 1,0000 |  |
|                                 |                                     | Body weight       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |                          |              |               |                      |               |              |               |   |              |                                |                |                               |               |                      |                      |              |         |        |  |
|                                 |                                     | < 80 kg           | 377      | 82,7  | 12         | 3,2 | 190             | 82,3  | 6          | 3,2 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 2,73         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,031        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,38         | 2,64                           | 0,9871         |                               |               | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,38         | 2,60    | 1,0000 |  |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Param | Name                                     | Level                             | (N=456)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |              |              |               |                          |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | Fisher exact Test    |                    |              |              |         |  |
|-------|--|-----------------------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------|--|
|       |  |                                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |   |              |              |               | Absolute Risk Difference |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |               |                      | Relative Risk      |              |              |         |  |
|       |  |                                   | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason       | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |  |
|       | Vaccination status                       | Yes                               | 108      | 23,7  | 4          | 3,7 | 55              | 23,8  | 3          | 5,5 | 0,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14         | 3,09         | -0,018        | Algorithm converged.     | -0,087       | 0,052        | 0,68          | Algorithm converged. | 0,16                           | 2,93         | 0,6036         | -                             | 1,47          | Algorithm converged. | 0,34               | 6,35         | 0,6890       |         |  |
|       |  | No                                | 348      | 76,3  | 12         | 3,4 | 176             | 76,2  | 7          | 4,0 | 0,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33         | 2,23         | -0,005        | Algorithm converged.     | -0,040       | 0,029        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,35                           | 2,16         | 0,7597         |                               | 1,15          | Algorithm converged. | 0,46               | 2,88         | 0,8062       |         |  |
| Death | All                                      | n/a                               | 456      | 100,0 | 0          | 0,0 | 231             | 100,0 | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Sex                                      | Male                              | 232      | 50,9  | 0          | 0,0 | 120             | 51,9  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | Female                            | 224      | 49,1  | 0          | 0,0 | 111             | 48,1  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Age -1                                   | < 18 years                        | 63       | 13,8  | 0          | 0,0 | 27              | 11,7  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | >= 18 years                       | 393      | 86,2  | 0          | 0,0 | 204             | 88,3  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Age -2                                   | < 20 years                        | 80       | 17,5  | 0          | 0,0 | 38              | 16,5  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | >= 20 years                       | 376      | 82,5  | 0          | 0,0 | 193             | 83,5  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11                             | 144      | 31,6  | 0          | 0,0 | 72              | 31,2  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | >= 12                             | 312      | 68,4  | 0          | 0,0 | 159             | 68,8  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia                        | 343      | 75,2  | 0          | 0,0 | 175             | 75,8  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | Rest of the world                 | 113      | 24,8  | 0          | 0,0 | 56              | 24,2  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Body weight                              | < 80 kg                           | 377      | 82,7  | 0          | 0,0 | 190             | 82,3  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | >= 80 kg                          | 79       | 17,3  | 0          | 0,0 | 41              | 17,7  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                           | 7        | 1,5   | 0          | 0,0 | 7               | 3,0   | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | A/H3                              | 393      | 86,2  | 0          | 0,0 | 196             | 84,8  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | B                                 | 38       | 8,3   | 0          | 0,0 | 20              | 8,7   | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | Miscellaneous                     | 18       | 3,9   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 400      | 87,7  | 0          | 0,0 | 203             | 87,9  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | B                                 | 38       | 8,3   | 0          | 0,0 | 20              | 8,7   | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | Miscellaneous                     | 18       | 3,9   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours               | 238      | 52,2  | 0          | 0,0 | 121             | 52,4  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       |  | > 24 to <= 48 hours               | 218      | 47,8  | 0          | 0,0 | 110             | 47,6  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 181      | 39,7  | 0          | 0,0 | 90              | 39,0  | 0          | 0,0 | NE                             |   | NE           | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |                               |  | (N=456)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |               |                    |  |              |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |         | Fisher exact Test    |              |              |        |
|-----------|-------------------------------|--|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---------|----------------------|--------------|--------------|--------|
| Param     | Name                          | Level                                    | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk                                      |              |               |                    |                      | Relative Risk                  |                |                               |               | p-value |                      |              |              |        |
|           |                               |  | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |         | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |
|           | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 181      | 39,7  | 0          | 0,0 | 90              | 39,0  | 0          | 0,0 | NE                             | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE      | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|           |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 128      | 28,1  | 0          | 0,0 | 70              | 30,3  | 0          | 0,0 | NE                             | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE      | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|           |                               | Dosing > 4 hours from food intake        | 97       | 21,3  | 0          | 0,0 | 43              | 18,6  | 0          | 0,0 | NE                             | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE      | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|           |                               | Missing                                  | 50       | 11,0  | 0          | 0,0 | 28              | 12,1  | 0          | 0,0 | NE                             | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE      | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|           | Vaccination status            | Yes                                      | 108      | 23,7  | 0          | 0,0 | 55              | 23,8  | 0          | 0,0 | NE                             | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE      | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|           |                               | No                                       | 348      | 76,3  | 0          | 0,0 | 176             | 76,2  | 0          | 0,0 | NE                             | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE      | NE                   | NE           | NE           | NE     |
| Sinusitis | All                           | n/a                                      | 456      | 100,0 | 4          | 0,9 | 231             | 100,0 | 2          | 0,9 | 1,01                           |                    |                          | 0,18         | 5,57          | 0,000              | Algorithm converged.                               | -0,015       | 0,015         | 1,01               | Algorithm converged. | 0,19                           | 5,49           | 0,9879                        |               | 0,99    | Algorithm converged. | 0,18         | 5,35         | 1,0000 |
|           | Sex                           | Male                                     | 232      | 50,9  | 1          | 0,4 | 120             | 51,9  | 0          | 0,0 | *                              |                    |                          |              |               |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE      | Algorithm converged. | NE           | NE           | 1,0000 |
|           |                               | Female                                   | 224      | 49,1  | 3          | 1,3 | 111             | 48,1  | 2          | 1,8 | 0,74                           |                    |                          | 0,12         | 4,49          | -0,005             | Algorithm converged.                               | -0,034       | 0,024         | 0,74               | Algorithm converged. | 0,13                           | 4,38           | 0,7432                        |               | 1,35    | Algorithm converged. | 0,23         | 7,94         | 0,6678 |
|           | Age -1                        | < 18 years                               | 63       | 13,8  | 0          | 0,0 | 27              | 11,7  | 0          | 0,0 | NE                             |                    |                          | NE           | NE            | NE                 | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE      | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|           |                               | >= 18 years                              | 393      | 86,2  | 4          | 1,0 | 204             | 88,3  | 2          | 1,0 | 1,04                           |                    |                          | 0,19         | 5,72          | 0,000              | Algorithm converged.                               | -0,016       | 0,017         | 1,04               | Algorithm converged. | 0,19                           | 5,62           | 0,9653                        |               | 0,96    | Algorithm converged. | 0,18         | 5,21         | 1,0000 |
|           | Age -2                        | < 20 years                               | 80       | 17,5  | 1          | 1,3 | 38              | 16,5  | 0          | 0,0 | *                              |                    |                          |              |               |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE      | Algorithm converged. | NE           | NE           | 1,0000 |
|           |                               | >= 20 years                              | 376      | 82,5  | 3          | 0,8 | 193             | 83,5  | 2          | 1,0 | 0,77                           |                    |                          | 0,13         | 4,64          | -0,002             | Algorithm converged.                               | -0,019       | 0,014         | 0,77               | Algorithm converged. | 0,13                           | 4,57           | 0,7735                        |               | 1,30    | Algorithm converged. | 0,22         | 7,71         | 1,0000 |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=456)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |               |              |  |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test    |              |              |         |
|-------|--|--|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|--|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------|
| Param | Name                                     | Level                                    | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |  |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |              |              |         |
|       |  |  | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk  | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 400      | 87,7  | 4          | 1,0 | 203             | 87,9  | 2          | 1,0 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18                     | 5,59         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,017        | 0,017        | 1,01   | Algorithm converged. | 0,18         | 5,50                           | 0,9862         | -                             | 0,99          | Algorithm converged. | 0,18         | 5,33         | 1,0000  |
|       |  | B  | 38       | 8,3   | 0          | 0,0 | 20              | 8,7   | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE   | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE   | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 238      | 52,2  | 2          | 0,8 | 121             | 52,4  | 1          | 0,8 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 11,33        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,020        | 1,02   | Algorithm converged. | 0,09         | 11,10                          | 0,9891         | -                             | 0,98          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,74        | 1,0000  |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 218      | 47,8  | 2          | 0,9 | 110             | 47,6  | 1          | 0,9 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 11,25        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,022        | 1,01   | Algorithm converged. | 0,09         | 11,01                          | 0,9940         | -                             | 0,99          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,81        | 1,0000  |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 181      | 39,7  | 2          | 1,1 | 90              | 39,0  | 1          | 1,1 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 11,11        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,026        | 0,99   | Algorithm converged. | 0,09         | 10,82                          | 0,9964         | -                             | 1,01          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,94        | 1,0000  |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 128      | 28,1  | 0          | 0,0 | 70              | 30,3  | 1          | 1,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.11444227 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |              |                                |                |                               |               |                      |              |              |         |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97       | 21,3  | 2          | 2,1 | 43              | 18,6  | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                      |              |                                |                |                               |               |                      |              |              |         |
|       |  | Missing                                  | 50       | 11,0  | 0          | 0,0 | 28              | 12,1  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE   | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 108      | 23,7  | 1          | 0,9 | 55              | 23,8  | 1          | 1,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,23         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,049        | 0,031        | 0,51   | Algorithm converged. | 0,03         | 7,99                           | 0,6309         | -                             | 1,96          | Algorithm converged. | 0,13         | 30,80        | 1,0000  |
|       |  | No                                       | 348      | 76,3  | 3          | 0,9 | 176             | 76,2  | 1          | 0,6 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 14,74        | 0,003         | Algorithm converged. | -0,012        | 0,018        | 1,52   | Algorithm converged. | 0,16         | 14,48                          | 0,7172         | -                             | 0,66          | Algorithm converged. | 0,07         | 6,29         | 1,0000  |
|       | Otitis media                             | All                                      | 456      | 100,0 | 2          | 0,4 | 231             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                      |              |                                |                |                               |               |                      |              |              |         |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                     |                   | (N=456)  |      |            |     | Placebo (N=231) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                    |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test  |                      |              |         |        |
|-------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
| Param | Name                                | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |                      |              |         |        |
|       |                                     |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       | Sex                                 | Male              | 232      | 50,9 | 1          | 0,4 | 120             | 51,9 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       |                                     | Female            | 224      | 49,1 | 1          | 0,4 | 111             | 48,1 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       | Age -1                              | < 18 years        | 63       | 13,8 | 0          | 0,0 | 27              | 11,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |                                     | >= 18 years       | 393      | 86,2 | 2          | 0,5 | 204             | 88,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,5494 |
|       | Age -2                              | < 20 years        | 80       | 17,5 | 0          | 0,0 | 38              | 16,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |                                     | >= 20 years       | 376      | 82,5 | 2          | 0,5 | 193             | 83,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,5509 |
|       | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 144      | 31,6 | 0          | 0,0 | 72              | 31,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |                                     | >= 12             | 312      | 68,4 | 2          | 0,6 | 159             | 68,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,5518 |
|       | Geographic region                   | Japan/Asia        | 343      | 75,2 | 0          | 0,0 | 175             | 75,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |                                     | Rest of the world | 113      | 24,8 | 2          | 1,8 | 56              | 24,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|            |                               |  | (N=456)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                    |              |               |                      |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      | Fisher exact Test    |              |              |        |      |                      |                      |      |        |        |
|------------|-------------------------------|--|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|--------|------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|
| Param      | Name                          | Level                                    | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    |              | Relative Risk |                      |                      |                      | Relative Risk                  |                |                               |               | p-value              |                      |              |              |        |      |                      |                      |      |        |        |
|            |                               |  | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |      |                      |                      |      |        |        |
|            | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 181      | 39,7  | 0          | 0,0 | 90              | 39,0  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE     |      |                      |                      |      |        |        |
|            |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 128      | 28,1  | 0          | 0,0 | 70              | 30,3  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE     |      |                      |                      |      |        |        |
|            |                               | Dosing > 4 hours from food intake        | 97       | 21,3  | 2          | 2,1 | 43              | 18,6  | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                    |              |               |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           | 1,0000 |      |                      |                      |      |        |        |
|            |                               | Missing                                  | 50       | 11,0  | 0          | 0,0 | 28              | 12,1  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE     |      |                      |                      |      |        |        |
|            | Vaccination status            | Yes                                      | 108      | 23,7  | 0          | 0,0 | 55              | 23,8  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE     |      |                      |                      |      |        |        |
|            |                               | No                                       | 348      | 76,3  | 2          | 0,6 | 176             | 76,2  | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                    |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,5530 |      |                      |                      |      |        |        |
|            |                               |  |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |              |                          |               |                    |              |               |                      |                      |                      |                                |                |                               |               |                      |                      |              |              |        |      |                      |                      |      |        |        |
| Bronchitis | All                           | n/a                                      | 456      | 100,0 | 9          | 2,0 | 231             | 100,0 | 8          | 3,5 | 0,56                           |  | 0,21         | 1,47                     | -0,015        |                    |              |               | Algorithm converged. | -0,042               | 0,012                |                                |                | 0,57                          |               | Algorithm converged. | 0,22                 | 1,46         | 0,2406       |        | 1,75 | Algorithm converged. | 0,69                 | 4,49 | 0,2980 |        |
|            |                               |  |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |              |                          |               |                    |              |               |                      |                      |                      |                                |                |                               |               |                      |                      |              |              |        |      |                      |                      |      |        |        |
|            | Sex                           | Male                                     | 232      | 50,9  | 4          | 1,7 | 120             | 51,9  | 4          | 3,3 | 0,51                           |  | 0,12         | 2,07                     | -0,016        |                    |              |               | Algorithm converged. | -0,052               | 0,020                |                                |                | 0,52                          |               | Algorithm converged. | 0,13                 | 2,03         | 0,3450       |        | 1,93 | Algorithm converged. | 0,49                 | 7,60 | 0,4523 |        |
|            |                               | Female                                   | 224      | 49,1  | 5          | 2,2 | 111             | 48,1  | 4          | 3,6 | 0,61                           |  | 0,16         | 2,32                     | -0,014        |                    |              |               | Algorithm converged. | -0,053               | 0,026                |                                |                | 0,62                          |               | Algorithm converged. | 0,17                 | 2,26         | 0,4685       |        | 1,61 | Algorithm converged. | 0,44                 | 5,89 | 0,4858 |        |
|            |                               |  |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |              |                          |               |                    |              |               |                      |                      |                      |                                |                |                               |               |                      |                      |              |              |        |      |                      |                      |      |        |        |
|            | Age -1                        | < 18 years                               | 63       | 13,8  | 0          | 0,0 | 27              | 11,7  | 1          | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                    |              |               |                      |                      |                      |                                |                |                               | 0,00          |                      | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,3000 |
|            |                               | >= 18 years                              | 393      | 86,2  | 9          | 2,3 | 204             | 88,3  | 7          | 3,4 | 0,66                           |  | 0,24         | 1,80                     | -0,011        |                    |              |               | Algorithm converged. | -0,040               | 0,018                |                                |                | 0,67                          |               | Algorithm converged. | 0,25                 | 1,77         | 0,4154       |        | 1,50 | Algorithm converged. | 0,57                 | 3,97 | 0,4305 |        |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |                                  |  | (N=456)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test  |                      |                      |                      |                      |        |        |        |
|-----------|----------------------------------|--|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|--------|
| Param     | Name                             | Level                                    | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |                      |                      |                      |                      |        |        |        |
|           |                                  |  | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         | p-value              |                      |        |        |        |
|           |                                  | B  | 38       | 8,3   | 1          | 2,6 | 20              | 8,7   | 1          | 5,0 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,67         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,132  | 0,085        | 0,53          | Algorithm converged. | 0,03         | 7,98                           | 0,6435         |                               |               | 1,90               | Algorithm converged. | 0,13                 | 28,80                | 1,0000               |        |        |        |
|           |                                  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |        |        |        |
|           | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 238      | 52,2  | 6          | 2,5 | 121             | 52,4  | 4          | 3,3 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 2,73         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,045  | 0,030        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,22         | 2,65                           | 0,6699         |                               |               | -                  | 1,31                 | Algorithm converged. | 0,38                 | 4,56                 | 0,7382 |        |        |
|           |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 218      | 47,8  | 3          | 1,4 | 110             | 47,6  | 4          | 3,6 | 0,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 1,68         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,061  | 0,016        | 0,38          | Algorithm converged. | 0,09         | 1,66                           | 0,1979         |                               |               | 2,64               | Algorithm converged. | 0,60                 | 11,60                | 0,2295               |        |        |        |
|           | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 181      | 39,7  | 4          | 2,2 | 90              | 39,0  | 5          | 5,6 | 0,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 1,47         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,085  | 0,018        | 0,40          | Algorithm converged. | 0,11         | 1,45                           | 0,1614         |                               |               | -                  | 2,51                 | Algorithm converged. | 0,69                 | 9,13                 | 0,1638 |        |        |
|           |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 128      | 28,1  | 1          | 0,8 | 70              | 30,3  | 1          | 1,4 | 0,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,82         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,038  | 0,025        | 0,55          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,61                           | 0,6678         |                               |               | 1,83               | Algorithm converged. | 0,12                 | 28,79                | 1,0000               |        |        |        |
|           |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97       | 21,3  | 2          | 2,1 | 43              | 18,6  | 1          | 2,3 | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 10,02        | -0,003        | Algorithm converged. | -0,056  | 0,051        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,08         | 9,52                           | 0,9208         |                               |               | 1,13               | Algorithm converged. | 0,11                 | 12,11                | 1,0000               |        |        |        |
|           |                                  | Missing                                  | 50       | 11,0  | 2          | 4,0 | 28              | 12,1  | 1          | 3,6 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 12,99        | 0,004         | Algorithm converged. | -0,083  | 0,092        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,11         | 11,81                          | 0,9249         |                               |               | 0,89               | Algorithm converged. | 0,08                 | 9,41                 | 1,0000               |        |        |        |
|           | Vaccination status               | Yes                                      | 108      | 23,7  | 2          | 1,9 | 55              | 23,8  | 2          | 3,6 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 3,65         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,073  | 0,038        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,07         | 3,52                           | 0,4938         |                               |               | -                  | 1,96                 | Algorithm converged. | 0,28                 | 13,57                | 0,6038 |        |        |
|           |                                  | No                                       | 348      | 76,3  | 7          | 2,0 | 176             | 76,2  | 6          | 3,4 | 0,58                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 1,76         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,045  | 0,017        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,20         | 1,73                           | 0,3362         |                               |               | 1,69               | Algorithm converged. | 0,58                 | 4,97                 | 0,3767               |        |        |        |
| Pneumonia | All                              | n/a                                      | 456      | 100,0 | 2          | 0,4 | 231             | 100,0 | 1          | 0,4 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 11,23        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,010  | 0,010        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,09         | 11,12                          | 0,9915         |                               |               | 0,99               | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,83                | 1,0000               |        |        |        |
|           | Sex                              | Male                                     | 232      | 50,9  | 2          | 0,9 | 120             | 51,9  | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | NE           | Algorithm converged.           | NE             | NE                            | NE            |                    |                      | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     | 0,5493 |
|           |                                  | Female                                   | 224      | 49,1  | 0          | 0,0 | 111             | 48,1  | 1          | 0,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               |                      | 0,00         | Algorithm converged.           | 0,00           | NE                            | 0,9999        |                    |                      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,3313 |        |
|           | Age -1                           | < 18 years                               | 63       | 13,8  | 0          | 0,0 | 27              | 11,7  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |        |        |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                   | (N=456)  |      |            |     | Placebo (N=231) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |  |              |               |               |                    |  |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      | Fisher exact Test |              |              |   |      |                      |                      |      |        |        |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--|--------------|---------------|---------------|--------------------|--|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|-------------------|--------------|--------------|---|------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|
| Param | Name                                     | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |  |              | Relative Risk |               |                    |  |              | Relative Risk                  |                               |               |                      | p-value           |              |              |   |      |                      |                      |      |        |        |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL   | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   |                   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |   |      |                      |                      |      |        |        |
|       |  | >= 18 years       | 393      | 86,2 | 2          | 0,5 | 204             | 88,3 | 1          | 0,5 | 1,04                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 11,51         | 0,000         |                    | Algorithm converged.   | -0,012       | 0,012                          | 1,04                          |               | Algorithm converged. | 0,09              | 11,38        | 0,9755       |   | 0,96 |                      | Algorithm converged. | 0,09 | 10,56  | 1,0000 |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 80       | 17,5 | 0          | 0,0 | 38              | 16,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              |                          | NE   | NE           | NE            |               | NE                 | NE   | NE           | NE                             |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           |              | - | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |
|       |  | >= 20 years       | 376      | 82,5 | 2          | 0,5 | 193             | 83,5 | 1          | 0,5 | 1,03                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 11,39         | 0,000         |                    | Algorithm converged.   | -0,012       | 0,013                          | 1,03                          |               | Algorithm converged. | 0,09              | 11,25        | 0,9829       |   | 0,97 |                      | Algorithm converged. | 0,09 | 10,68  | 1,0000 |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 144      | 31,6 | 1          | 0,7 | 72              | 31,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |              |                                | NE                            |               | Algorithm converged. | NE                | NE           | NE           |   | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | 1,0000 |
|       |  | >= 12             | 312      | 68,4 | 1          | 0,3 | 159             | 68,8 | 1          | 0,6 | 0,51                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,18          | -0,003        |                    | Algorithm converged.   | -0,017       | 0,011                          | 0,51                          |               | Algorithm converged. | 0,03              | 8,03         | 0,6328       |   | 1,96 |                      | Algorithm converged. | 0,12 | 31,17  | 1,0000 |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 343      | 75,2 | 1          | 0,3 | 175             | 75,8 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |              |                                | NE                            |               | Algorithm converged. | NE                | NE           | NE           |   | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | 1,0000 |
|       |  | Rest of the world | 113      | 24,8 | 1          | 0,9 | 56              | 24,2 | 1          | 1,8 | 0,49                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,00          | -0,009        |                    | Algorithm converged.   | -0,048       | 0,030                          | 0,50                          |               | Algorithm converged. | 0,03              | 7,78         | 0,6172       |   | 2,02 |                      | Algorithm converged. | 0,13 | 31,67  | 1,0000 |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 377      | 82,7 | 1          | 0,3 | 190             | 82,3 | 1          | 0,5 | 0,50                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,08          | -0,003        |                    | Algorithm converged.   | -0,014       | 0,009                          | 0,50                          |               | Algorithm converged. | 0,03              | 8,01         | 0,6273       |   | -    | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,55  | 1,0000 |
|       |  | >= 80 kg          | 79       | 17,3 | 1          | 1,3 | 41              | 17,7 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.174765729 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                                | NE                            |               | Algorithm converged. | NE                | NE           | NE           |   | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | 1,0000 |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,5  | 0          | 0,0 | 7               | 3,0  | 0          | 0,0 | NE                             |              |              |                          | NE   | NE           | NE            |               | NE                 | NE   | NE           | NE                             |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           |              | - | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |
|       |  | A/H3              | 393      | 86,2 | 1          | 0,3 | 196             | 84,8 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |              |                                | NE                            |               | Algorithm converged. | NE                | NE           | NE           |   | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | 1,0000 |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=456)  |      |            |     | Placebo (N=231) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test  |                      |                      |                      |        |        |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|--------|
| Param | Name                                     | Level                                    | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      |                      | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |                      |                      |                      |        |        |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         | p-value              |        |        |        |
|       |  | B  | 38       | 8,3  | 1          | 2,6 | 20              | 8,7  | 1          | 5,0 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,67         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,132  | 0,085        | 0,53          | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,98                           | 0,6435         |                               |               | 1,90               | Algorithm converged. | 0,13                 | 28,80                | 1,0000 |        |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9  | 0          | 0,0 | 8               | 3,5  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 400      | 87,7 | 1          | 0,3 | 203             | 87,9 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 29.040600817 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            |               |                    | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     | 1,0000 |
|       |  | B  | 38       | 8,3  | 1          | 2,6 | 20              | 8,7  | 1          | 5,0 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,67         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,132  | 0,085        | 0,53          | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,98                           | 0,6435         |                               |               | 1,90               | Algorithm converged. | 0,13                 | 28,80                | 1,0000 |        |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 3,9  | 0          | 0,0 | 8               | 3,5  | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |        |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 238      | 52,2 | 1          | 0,4 | 121             | 52,4 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            |               |                    | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     | 1,0000 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 218      | 47,8 | 1          | 0,5 | 110             | 47,6 | 1          | 0,9 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,11         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,024  | 0,015        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,99                           | 0,6274         |                               |               | 1,98               | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,38                | 1,0000 |        |        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 181      | 39,7 | 1          | 0,6 | 90              | 39,0 | 1          | 1,1 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,00         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,030  | 0,019        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,86                           | 0,6198         |                               |               | -                  | 2,01                 | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,78  | 1,0000 |        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 128      | 28,1 | 0          | 0,0 | 70              | 30,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |        |        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 97       | 21,3 | 0          | 0,0 | 43              | 18,6 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                             | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |        |        |
|       |  | Missing                                  | 50       | 11,0 | 1          | 2,0 | 28              | 12,1 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE             | NE                            |               |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | 1,0000 |        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                    |       | (N=456)  |      |            |     | Placebo (N=231) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |                      |   |               |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | Fisher exact Test  |                      |                      |         |        |        |
|-------|--------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---|---------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------|--------|--------|
|       |                    |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      |   | Relative Risk |               |                      |                                |              |                | Relative Risk                 |               |                    |                      |                      |         |        |        |
| Param | Name               | Level | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         | p-value |        |        |
|       | Vaccination status | Yes   | 108      | 23,7 | 1          | 0,9 | 55              | 23,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |               | NE                   | Algorithm converged.           | NE           | NE             | NE                            |               | -                  | NE                   | Algorithm converged. | NE      | NE     | 1,0000 |
|       |                    | No    | 348      | 76,3 | 1          | 0,3 | 176             | 76,2 | 1          | 0,6 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,11                     | -0,003        | Algorithm converged. | -0,015  | 0,010         | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03                           | 8,04         | 0,6290         |                               |               | 1,98               | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,42   | 1,0000 |        |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |  |  | (N=450)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |               |                    |              |               |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    | CMH Test     |              |               |    |    |
|----------|--|--|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|----|
|          |  |  | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |              |              |               |    |    |
| Visit    | Name                                     | Level                                    | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |    |
| Baseline | All                                      | n/a                                      | 450      | 100,0 | 0          | 0,0 | 231             | 100,0 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Sex                                      | Male                                     | 230      | 51,1  | 0          | 0,0 | 120             | 51,9  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | Female                                   | 220      | 48,9  | 0          | 0,0 | 111             | 48,1  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Age -1                                   | < 18 years                               | 62       | 13,8  | 0          | 0,0 | 27              | 11,7  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | >= 18 years                              | 388      | 86,2  | 0          | 0,0 | 204             | 88,3  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Age -2                                   | < 20 years                               | 79       | 17,6  | 0          | 0,0 | 38              | 16,5  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | >= 20 years                              | 371      | 82,4  | 0          | 0,0 | 193             | 83,5  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Composite symptom score at baseline      | <= 11                                    | 142      | 31,6  | 0          | 0,0 | 72              | 31,2  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | >= 12                                    | 308      | 68,4  | 0          | 0,0 | 159             | 68,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Geographic region                        | Japan/Asia                               | 340      | 75,6  | 0          | 0,0 | 175             | 75,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | Rest of the world                        | 110      | 24,4  | 0          | 0,0 | 56              | 24,2  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Body weight                              | < 80 kg                                  | 372      | 82,7  | 0          | 0,0 | 190             | 82,3  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | >= 80 kg                                 | 78       | 17,3  | 0          | 0,0 | 41              | 17,7  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6   | 0          | 0,0 | 7               | 3,0   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | A/H3                                     | 388      | 86,2  | 0          | 0,0 | 196             | 84,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            |                    | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|          |  | B  | 37       | 8,2   | 0          | 0,0 | 20              | 8,7   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 395      | 87,8  | 0          | 0,0 | 203             | 87,9  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | B  | 37       | 8,2   | 0          | 0,0 | 20              | 8,7   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 235      | 52,2  | 0          | 0,0 | 121             | 52,4  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | > 24 to <= 48 hours                      | 215      | 47,8  | 0          | 0,0 | 110             | 47,6  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 180      | 40,0  | 0          | 0,0 | 90              | 39,0  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8  | 0          | 0,0 | 70              | 30,3  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 95       | 21,1  | 0          | 0,0 | 43              | 18,6  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | Missing                                  | 50       | 11,1  | 0          | 0,0 | 28              | 12,1  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          | Vaccination status                       | Yes                                      | 107      | 23,8  | 0          | 0,0 | 55              | 23,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|          |  | No                                       | 343      | 76,2  | 0          | 0,0 | 176             | 76,2  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |       |            |      | Placebo (N=231) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |              |                      |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                               |               |                    | CMH Test |              |              |                      |      |      |        |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|-------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|          |                                     |                   | Patients |       | with Event |      | Patients        |       | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |              |                      |               |                    |              | Relative Risk                  |                      |                               |               |                    |          |              |              |                      |      |      |        |
|          |                                     |                   | n        | %     | n          | %    | n               | %     | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason |          | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
| 12 Hours | All                                 | n/a               | 450      | 100,0 | 147        | 32,7 | 231             | 100,0 | 73         | 31,6 | 1,05                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 1,48          | 0,011              |              | Algorithm converged. | -0,063        | 0,085              | 1,03         |                                | Algorithm converged. | 0,82                          | 1,30          | 0,7790             |          | -0,97        |              | Algorithm converged. | 0,77 | 1,22 | 0,7786 |
|          | Sex                                 | Male              | 230      | 51,1  | 81         | 35,2 | 120             | 51,9  | 38         | 31,7 | 1,17                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73         | 1,88          | 0,036              |              | Algorithm converged. | -0,068        | 0,139              | 1,11         |                                | Algorithm converged. | 0,81                          | 1,53          | 0,5097             | 0,5105   | 0,90         |              | Algorithm converged. | 0,66 | 1,23 | 0,5063 |
|          |                                     | Female            | 220      | 48,9  | 66         | 30,0 | 111             | 48,1  | 35         | 31,5 | 0,93                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,52          | -0,015             |              | Algorithm converged. | -0,121        | 0,090              | 0,95         |                                | Algorithm converged. | 0,68                          | 1,34          | 0,7744             |          | 1,05         |              | Algorithm converged. | 0,75 | 1,48 | 0,7754 |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8  | 27         | 43,5 | 27              | 11,7  | 11         | 40,7 | 1,12                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 2,81          | 0,028              |              | Algorithm converged. | -0,195        | 0,251              | 1,07         |                                | Algorithm converged. | 0,63                          | 1,83          | 0,8075             | 0,8704   | 0,94         |              | Algorithm converged. | 0,55 | 1,60 | 0,8066 |
|          |                                     | >= 18 years       | 388      | 86,2  | 120        | 30,9 | 204             | 88,3  | 62         | 30,4 | 1,03                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 1,48          | 0,005              |              | Algorithm converged. | -0,073        | 0,083              | 1,02         |                                | Algorithm converged. | 0,79                          | 1,31          | 0,8933             |          | 0,98         |              | Algorithm converged. | 0,76 | 1,27 | 0,8933 |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6  | 33         | 41,8 | 38              | 16,5  | 14         | 36,8 | 1,23                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55         | 2,73          | 0,049              |              | Algorithm converged. | -0,139        | 0,237              | 1,13         |                                | Algorithm converged. | 0,69                          | 1,85          | 0,6161             | 0,6682   | 0,88         |              | Algorithm converged. | 0,54 | 1,44 | 0,6120 |
|          |                                     | >= 20 years       | 371      | 82,4  | 114        | 30,7 | 193             | 83,5  | 59         | 30,6 | 1,01                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69         | 1,47          | 0,002              |              | Algorithm converged. | -0,079        | 0,082              | 1,01         |                                | Algorithm converged. | 0,77                          | 1,31          | 0,9693             |          | 0,95         |              | Algorithm converged. | 0,77 | 1,29 | 0,9693 |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 142      | 31,6  | 43         | 30,3 | 72              | 31,2  | 25         | 34,7 | 0,82                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 1,49          | -0,044             |              | Algorithm converged. | -0,178        | 0,089              | 0,87         |                                | Algorithm converged. | 0,58                          | 1,31          | 0,5060             | 0,3262   | 1,15         |              | Algorithm converged. | 0,77 | 1,72 | 0,5108 |
|          |                                     | >= 12             | 308      | 68,4  | 104        | 33,8 | 159             | 68,8  | 48         | 30,2 | 1,18                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78         | 1,78          | 0,036              |              | Algorithm converged. | -0,053        | 0,125              | 1,12         |                                | Algorithm converged. | 0,84                          | 1,49          | 0,4387             |          | 0,89         |              | Algorithm converged. | 0,67 | 1,19 | 0,4348 |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 340      | 75,6  | 115        | 33,8 | 175             | 75,8  | 61         | 34,9 | 0,96                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 1,40          | -0,010             |              | Algorithm converged. | -0,097        | 0,076              | 0,97         |                                | Algorithm converged. | 0,75                          | 1,25          | 0,8144             | 0,2852   | 1,03         |              | Algorithm converged. | 0,80 | 1,32 | 0,8150 |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4  | 32         | 29,1 | 56              | 24,2  | 12         | 21,4 | 1,50                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70         | 3,21          | 0,077              |              | Algorithm converged. | -0,060        | 0,214              | 1,36         |                                | Algorithm converged. | 0,76                          | 2,43          | 0,3018             |          | 0,74         |              | Algorithm converged. | 0,41 | 1,32 | 0,2917 |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 372      | 82,7  | 128        | 34,4 | 190             | 82,3  | 60         | 31,6 | 1,14                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78         | 1,65          | 0,028              |              | Algorithm converged. | -0,054        | 0,110              | 1,09         |                                | Algorithm converged. | 0,85                          | 1,40          | 0,5044             | 0,2974   | 0,92         |              | Algorithm converged. | 0,71 | 1,18 | 0,5016 |
|          |                                     | >= 80 kg          | 78       | 17,3  | 19         | 24,4 | 41              | 17,7  | 13         | 31,7 | 0,69                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 1,60          | -0,073             |              | Algorithm converged. | -0,245        | 0,098              | 0,77         |                                | Algorithm converged. | 0,42                          | 1,39          | 0,3856             |          | 1,30         |              | Algorithm converged. | 0,72 | 2,36 | 0,3923 |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |       |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |                                     |                   | Patients |       | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |                                     |                   | n        | %     | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 107      | 23,8  | 34         | 31,8 | 55              | 23,8 | 14         | 25,5 | 1,36                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,83         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,208        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,73                           | 2,12         | 0,4127         | 0,4186                        | 0,80     | Algorithm converged. | 0,47               | 1,36         | 0,4055       |
|          |                                     | No                | 343      | 76,2  | 113        | 32,9 | 176             | 76,2 | 59         | 33,5 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,43         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,091        | 0,080        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,76                           | 1,27         | 0,8945         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,32         | 0,8947       |
| 24 Hours | All                                 | n/a               | 450      | 100,0 | 315        | 70,0 | 230             | 99,6 | 125        | 54,3 | 1,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,41                     | 2,72         | 0,157         | Algorithm converged. | 0,079         | 0,234        | 1,29          | Algorithm converged. | 1,13                           | 1,47         | 0,0002         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,68               | 0,89         | <.0001       |
|          | Sex                                 | Male              | 230      | 51,1  | 166        | 72,2 | 120             | 51,9 | 71         | 59,2 | 1,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,13                     | 2,85         | 0,130         | Algorithm converged. | 0,025         | 0,235        | 1,22          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,44         | 0,0211         | 0,3694                        | 0,82     | Algorithm converged. | 0,69               | 0,97         | 0,0136       |
|          |                                     | Female            | 220      | 48,9  | 149        | 67,7 | 110             | 47,6 | 54         | 49,1 | 2,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,36                     | 3,48         | 0,186         | Algorithm converged. | 0,074         | 0,298        | 1,38          | Algorithm converged. | 1,12                           | 1,70         | 0,0028         |                               | 0,72     | Algorithm converged. | 0,59               | 0,90         | 0,0011       |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8  | 43         | 69,4 | 27              | 11,7 | 14         | 51,9 | 2,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 5,32         | 0,175         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,396        | 1,34          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,99         | 0,1535         | 0,8429                        | 0,75     | Algorithm converged. | 0,50               | 1,11         | 0,1157       |
|          |                                     | >= 18 years       | 388      | 86,2  | 272        | 70,1 | 203             | 87,9 | 111        | 54,7 | 1,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,37                     | 2,76         | 0,154         | Algorithm converged. | 0,072         | 0,236        | 1,28          | Algorithm converged. | 1,11                           | 1,48         | 0,0006         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,68               | 0,90         | 0,0002       |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6  | 55         | 69,6 | 38              | 16,5 | 21         | 55,3 | 1,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 4,13         | 0,144         | Algorithm converged. | -0,044        | 0,331        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,74         | 0,1585         | 0,8830                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,58               | 1,09         | 0,1291       |
|          |                                     | >= 20 years       | 371      | 82,4  | 260        | 70,1 | 192             | 83,1 | 104        | 54,2 | 1,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,38                     | 2,84         | 0,159         | Algorithm converged. | 0,075         | 0,244        | 1,29          | Algorithm converged. | 1,12                           | 1,50         | 0,0005         |                               | 0,77     | Algorithm converged. | 0,67               | 0,89         | 0,0002       |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 142      | 31,6  | 96         | 67,6 | 72              | 31,2 | 41         | 56,9 | 1,58                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,83         | 0,107         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,244        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,50         | 0,1451         | 0,4145                        | 0,84     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,06         | 0,1256       |
|          |                                     | >= 12             | 308      | 68,4  | 219        | 71,1 | 158             | 68,4 | 84         | 53,2 | 2,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,46                     | 3,23         | 0,179         | Algorithm converged. | 0,087         | 0,272        | 1,34          | Algorithm converged. | 1,14                           | 1,57         | 0,0005         |                               | 0,75     | Algorithm converged. | 0,64               | 0,88         | 0,0001       |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 340      | 75,6  | 253        | 74,4 | 174             | 75,3 | 99         | 56,9 | 2,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,50                     | 3,24         | 0,175         | Algorithm converged. | 0,088         | 0,262        | 1,31          | Algorithm converged. | 1,13                           | 1,51         | 0,0002         | 0,6851                        | 0,76     | Algorithm converged. | 0,66               | 0,88         | <.0001       |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4  | 62         | 56,4 | 56              | 24,2 | 26         | 46,4 | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,84         | 0,099         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,260        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,68         | 0,2435         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,14         | 0,2267       |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 372      | 82,7  | 264        | 71,0 | 189             | 81,8 | 104        | 55,0 | 2,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,39                     | 2,87         | 0,159         | Algorithm converged. | 0,075         | 0,244        | 1,29          | Algorithm converged. | 1,12                           | 1,49         | 0,0006         | 0,9567                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,67               | 0,90         | 0,0002       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 78       | 17,3 | 51         | 65,4 | 41              | 17,7 | 21         | 51,2 | 1,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 3,88         | 0,142         | Algorithm converged. | -0,044        | 0,328        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,79         | 0,1587         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,56               | 1,10         | 0,1347       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 4          | 57,1 | 7               | 3,0  | 2          | 28,6 | 3,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 30,70        | 0,286         | Algorithm converged. | -0,211        | 0,782        | 2,00          | Algorithm converged. | 0,53                           | 7,60         | 0,3090         | -                             | 0,50     | Algorithm converged. | 0,13               | 1,90         | 0,2980       |
|       |  | A/H3                                     | 388      | 86,2 | 278        | 71,6 | 195             | 84,4 | 106        | 54,4 | 2,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,48                     | 3,04         | 0,173         | Algorithm converged. | 0,090         | 0,256        | 1,32          | Algorithm converged. | 1,14                           | 1,52         | 0,0002         |                               | 0,76     | Algorithm converged. | 0,66               | 0,88         | <.0001       |
|       |  | B  | 37       | 8,2  | 19         | 51,4 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 3,13         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,258        | 0,285        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,60                           | 1,76         | 0,9227         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,67         | 0,9231       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 5,36         | -0,097        | Algorithm converged. | -0,396        | 0,202        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,62                           | 1,27         | 0,5213         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,61         | 0,5692       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 395      | 87,8 | 282        | 71,4 | 202             | 87,4 | 108        | 53,5 | 2,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,53                     | 3,09         | 0,179         | Algorithm converged. | 0,097         | 0,261        | 1,34          | Algorithm converged. | 1,16                           | 1,54         | <.0001         | 0,1839                        | 0,75     | Algorithm converged. | 0,65               | 0,86         | <.0001       |
|       |  | B  | 37       | 8,2  | 19         | 51,4 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 3,13         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,258        | 0,285        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,60                           | 1,76         | 0,9227         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,67         | 0,9231       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 5,36         | -0,097        | Algorithm converged. | -0,396        | 0,202        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,62                           | 1,27         | 0,5213         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,61         | 0,5692       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 235      | 52,2 | 166        | 70,6 | 121             | 52,4 | 61         | 50,4 | 2,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,50                     | 3,72         | 0,202         | Algorithm converged. | 0,096         | 0,309        | 1,40          | Algorithm converged. | 1,15                           | 1,70         | 0,0007         | 0,2056                        | 0,71     | Algorithm converged. | 0,59               | 0,87         | 0,0002       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 215      | 47,8 | 149        | 69,3 | 109             | 47,2 | 64         | 58,7 | 1,59                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 2,56         | 0,106         | Algorithm converged. | -0,005        | 0,217        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,41         | 0,0724         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,02         | 0,0582       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 180      | 40,0 | 128        | 71,1 | 90              | 39,0 | 48         | 53,3 | 2,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,27                     | 3,64         | 0,178         | Algorithm converged. | 0,055         | 0,300        | 1,33          | Algorithm converged. | 1,08                           | 1,65         | 0,0086         | 0,8390                        | 0,75     | Algorithm converged. | 0,61               | 0,93         | 0,0039       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 94         | 75,2 | 70              | 30,3 | 42         | 60,0 | 2,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,08                     | 3,79         | 0,152         | Algorithm converged. | 0,015         | 0,289        | 1,25          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,56         | 0,0406         |                               | 0,80     | Algorithm converged. | 0,64               | 0,99         | 0,0270       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 95       | 21,1 | 68         | 71,6 | 43              | 18,6 | 22         | 51,2 | 2,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14                     | 5,07         | 0,204         | Algorithm converged. | 0,029         | 0,379        | 1,40          | Algorithm converged. | 1,02                           | 1,92         | 0,0387         |                               | 0,71     | Algorithm converged. | 0,52               | 0,98         | 0,0201       |
|       |  | Missing                                  | 50       | 11,1 | 25         | 50,0 | 27              | 11,7 | 13         | 48,1 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,75         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,215        | 0,252        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,68         | 0,8774         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,56         | 0,8775       |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 107      | 23,8 | 74         | 69,2 | 54              | 23,4 | 19         | 35,2 | 4,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 2,07                     | 8,26         | 0,340         | Algorithm converged. | 0,185         | 0,494        | 1,97          | Algorithm converged. | 1,34                           | 2,88         | 0,0006         | 0,0055                        | 0,51     | Algorithm converged. | 0,35               | 0,75         | <.0001       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |                                     | No                | 343      | 76,2 | 241        | 70,3 | 176             | 76,2 | 106        | 60,2 | 1,56                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 2,28         | 0,100         | Algorithm converged. | 0,013         | 0,187        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,02                           | 1,34         | 0,0291         |                               | 0,86          | Algorithm converged. | 0,75               | 0,98         | 0,0216       |
| 36 Hours | All                                 | n/a               | 448      | 99,6 | 294        | 65,6 | 229             | 99,1 | 140        | 61,1 | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 1,69         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,032        | 0,122        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,21         | 0,2592         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,05         | 0,2496       |
|          | Sex                                 | Male              | 229      | 50,9 | 154        | 67,2 | 119             | 51,5 | 75         | 63,0 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,91         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,064        | 0,148        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,26         | 0,4400         | 0,9129                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,10         | 0,4314       |
|          |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 140        | 63,9 | 110             | 47,6 | 65         | 59,1 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,96         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,160        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,30         | 0,4036         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77               | 1,11         | 0,3939       |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8 | 36         | 58,1 | 27              | 11,7 | 18         | 66,7 | 0,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 1,78         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,302        | 0,130        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,62                           | 1,22         | 0,4264         | 0,2201                        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,61         | 0,4476       |
|          |                                     | >= 18 years       | 386      | 85,8 | 258        | 66,8 | 202             | 87,4 | 122        | 60,4 | 1,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 1,88         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,018        | 0,147        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,26         | 0,1321         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,03         | 0,1210       |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 78       | 17,6 | 49         | 62,0 | 38              | 16,5 | 23         | 60,5 | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 2,36         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,174        | 0,204        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,40         | 0,8768         | 0,7468                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,72               | 1,33         | 0,8765       |
|          |                                     | >= 20 years       | 369      | 82,0 | 245        | 66,4 | 191             | 82,7 | 117        | 61,3 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 1,80         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,136        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,24         | 0,2391         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,81               | 1,06         | 0,2283       |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 142      | 31,6 | 92         | 64,8 | 72              | 31,2 | 42         | 58,3 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,35         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,074        | 0,203        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,40         | 0,3707         | 0,7227                        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,72               | 1,13         | 0,3575       |
|          |                                     | >= 12             | 306      | 68,0 | 202        | 66,0 | 157             | 68,0 | 98         | 62,4 | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,75         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,128        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,22         | 0,4512         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,09         | 0,4440       |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 338      | 75,1 | 232        | 68,6 | 173             | 74,9 | 115        | 66,5 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,63         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,064        | 0,108        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,17         | 0,6237         | 0,2574                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,6202       |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4 | 62         | 56,4 | 56              | 24,2 | 25         | 44,6 | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 3,06         | 0,117         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,277        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,76         | 0,1723         |                               | 0,79          | Algorithm converged. | 0,57               | 1,11         | 0,1541       |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 247        | 66,8 | 188             | 81,4 | 118        | 62,8 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 1,72         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,044        | 0,124        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,21         | 0,3582         | 0,7664                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,07         | 0,3493       |
|          |                                     | >= 80 kg          | 78       | 17,3 | 47         | 60,3 | 41              | 17,7 | 22         | 53,7 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,81         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,121        | 0,253        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,57         | 0,4997         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,64               | 1,25         | 0,4902       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |               |      |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                    |              |              |               |      |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |      |                      |      |      |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 4          | 57,1 | 7               | 3,0  | 3          | 42,9 | 1,78                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21               | 14,77        | 0,143        |               | Algorithm converged. | -0,376       | 0,661                          | 1,33           |                               |               | Algorithm converged. | 0,46               | 3,88         | 0,5980       | -             | 0,75 | Algorithm converged. | 0,26 | 2,18 | 0,6065 |
|       |  | A/H3                                     | 387      | 86,0 | 259        | 66,9 | 194             | 84,0 | 122        | 62,9 | 1,19                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83               | 1,71         | 0,040        |               | Algorithm converged. | -0,042       | 0,123                          | 1,06           |                               |               | Algorithm converged. | 0,94               | 1,21         | 0,3436       |               | 0,94 | Algorithm converged. | 0,83 | 1,07 | 0,3343 |
|       |  | B  | 36       | 8,0  | 19         | 52,8 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,12                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37               | 3,34         | 0,028        |               | Algorithm converged. | -0,245       | 0,301                          | 1,06           |                               |               | Algorithm converged. | 0,62               | 1,80         | 0,8433       |               | 0,95 | Algorithm converged. | 0,55 | 1,62 | 0,8434 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 12         | 66,7 | 8               | 3,5  | 5          | 62,5 | 1,20                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21               | 6,80         | 0,042        |               | Algorithm converged. | -0,358       | 0,442                          | 1,07           |                               |               | Algorithm converged. | 0,57               | 2,00         | 0,8405       |               | 0,94 | Algorithm converged. | 0,50 | 1,76 | 0,8398 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394      | 87,6 | 263        | 66,8 | 201             | 87,0 | 125        | 62,2 | 1,22                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86               | 1,74         | 0,046        |               | Algorithm converged. | -0,036       | 0,127                          | 1,07           |                               |               | Algorithm converged. | 0,94               | 1,22         | 0,2797       | 0,9981        | 0,93 | Algorithm converged. | 0,82 | 1,06 | 0,2695 |
|       |  | B  | 36       | 8,0  | 19         | 52,8 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,12                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37               | 3,34         | 0,028        |               | Algorithm converged. | -0,245       | 0,301                          | 1,06           |                               |               | Algorithm converged. | 0,62               | 1,80         | 0,8433       |               | 0,95 | Algorithm converged. | 0,55 | 1,62 | 0,8434 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 12         | 66,7 | 8               | 3,5  | 5          | 62,5 | 1,20                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21               | 6,80         | 0,042        |               | Algorithm converged. | -0,358       | 0,442                          | 1,07           |                               |               | Algorithm converged. | 0,57               | 2,00         | 0,8405       |               | 0,94 | Algorithm converged. | 0,50 | 1,76 | 0,8398 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 158        | 67,8 | 120             | 51,9 | 73         | 60,8 | 1,36                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86               | 2,14         | 0,070        |               | Algorithm converged. | -0,036       | 0,176                          | 1,11           |                               |               | Algorithm converged. | 0,94               | 1,32         | 0,2069       | 0,5261        | 0,90 | Algorithm converged. | 0,76 | 1,06 | 0,1922 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 215      | 47,8 | 136        | 63,3 | 109             | 47,2 | 67         | 61,5 | 1,08                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67               | 1,74         | 0,018        |               | Algorithm converged. | -0,094       | 0,130                          | 1,03           |                               |               | Algorithm converged. | 0,86               | 1,23         | 0,7551       |               | 0,97 | Algorithm converged. | 0,81 | 1,16 | 0,7536 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 180      | 40,0 | 111        | 61,7 | 89              | 38,5 | 53         | 59,6 | 1,09                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65               | 1,84         | 0,021        |               | Algorithm converged. | -0,103       | 0,145                          | 1,04           |                               |               | Algorithm converged. | 0,84               | 1,27         | 0,7402       | 0,4662        | 0,97 | Algorithm converged. | 0,79 | 1,19 | 0,7383 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 94         | 75,2 | 70              | 30,3 | 53         | 75,7 | 0,97                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49               | 1,92         | -0,005       |               | Algorithm converged. | -0,131       | 0,121                          | 0,99           |                               |               | Algorithm converged. | 0,84               | 1,17         | 0,9361       |               | 1,01 | Algorithm converged. | 0,85 | 1,19 | 0,9364 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 62         | 66,0 | 43              | 18,6 | 23         | 53,5 | 1,68                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81               | 3,52         | 0,125        |               | Algorithm converged. | -0,053       | 0,302                          | 1,23           |                               |               | Algorithm converged. | 0,90               | 1,69         | 0,1913       |               | 0,81 | Algorithm converged. | 0,59 | 1,11 | 0,1644 |
|       |  | Missing                                  | 49       | 10,9 | 27         | 55,1 | 27              | 11,7 | 11         | 40,7 | 1,79                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69               | 4,62         | 0,144        |               | Algorithm converged. | -0,088       | 0,375                          | 1,35           |                               |               | Algorithm converged. | 0,80               | 2,28         | 0,2554       |               | 0,74 | Algorithm converged. | 0,44 | 1,24 | 0,2339 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 106      | 23,6 | 72         | 67,9 | 53              | 22,9 | 31         | 58,5 | 1,50                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76               | 2,97         | 0,094        |               | Algorithm converged. | -0,065       | 0,254                          | 1,16           |                               |               | Algorithm converged. | 0,89               | 1,51         | 0,2630       | 0,4911        | 0,86 | Algorithm converged. | 0,66 | 1,12 | 0,2419 |
|       |  | No                                       | 342      | 76,0 | 222        | 64,8 | 176             | 76,2 | 109        | 61,9 | 1,14                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78               | 1,66         | 0,030        |               | Algorithm converged. | -0,058       | 0,118                          | 1,05           |                               |               | Algorithm converged. | 0,91               | 1,21         | 0,5093       |               | 0,95 | Algorithm converged. | 0,83 | 1,10 | 0,5039 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 48 Hours | All                                      | n/a               | 447      | 99,3 | 386        | 86,4 | 229             | 99,1 | 174        | 76,0 | 2,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,33                     | 3,00         | 0,104         | Algorithm converged. | 0,040         | 0,168        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,05                           | 1,23         | 0,0021         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,81               | 0,95         | 0,0007       |
|          | Sex                                      | Male              | 228      | 50,7 | 204        | 89,5 | 119             | 51,5 | 97         | 81,5 | 1,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 3,61         | 0,080         | Algorithm converged. | -0,001        | 0,160        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,21         | 0,0583         | 0,3526                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,00         | 0,0382       |
|          |  | Female            | 219      | 48,7 | 182        | 83,1 | 110             | 47,6 | 77         | 70,0 | 2,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,23                     | 3,62         | 0,131         | Algorithm converged. | 0,032         | 0,230        | 1,19          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,36         | 0,0135         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,74               | 0,97         | 0,0062       |
|          | Age -1                                   | < 18 years        | 62       | 13,8 | 48         | 77,4 | 27              | 11,7 | 23         | 85,2 | 0,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 2,01         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,247        | 0,092        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,12         | 0,3652         | 0,0478                        | 1,10     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,35         | 0,4044       |
|          |  | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 338        | 87,8 | 202             | 87,4 | 151        | 74,8 | 2,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,56                     | 3,77         | 0,130         | Algorithm converged. | 0,062         | 0,199        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,08                           | 1,28         | 0,0004         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,78               | 0,93         | <.0001       |
|          | Age -2                                   | < 20 years        | 79       | 17,6 | 64         | 81,0 | 38              | 16,5 | 31         | 81,6 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,60         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,156        | 0,145        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,19         | 0,9412         | 0,1477                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,21         | 0,9417       |
|          |  | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 322        | 87,5 | 191             | 82,7 | 143        | 74,9 | 2,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,50                     | 3,68         | 0,126         | Algorithm converged. | 0,056         | 0,196        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,07                           | 1,28         | 0,0008         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,78               | 0,94         | 0,0002       |
|          | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 141      | 31,3 | 118        | 83,7 | 72              | 31,2 | 50         | 69,4 | 2,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,15                     | 4,42         | 0,142         | Algorithm converged. | 0,020         | 0,265        | 1,21          | Algorithm converged. | 1,02                           | 1,43         | 0,0311         | 0,3864                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,70               | 0,98         | 0,0162       |
|          |  | >= 12             | 306      | 68,0 | 268        | 87,6 | 157             | 68,0 | 124        | 79,0 | 1,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,12                     | 3,13         | 0,086         | Algorithm converged. | 0,012         | 0,160        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,21         | 0,0261         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,82               | 0,99         | 0,0151       |
|          | Geographic region                        | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 312        | 92,6 | 173             | 74,9 | 139        | 80,3 | 3,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,75                     | 5,31         | 0,122         | Algorithm converged. | 0,057         | 0,188        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,06                           | 1,25         | 0,0005         | 0,6047                        | 0,87     | Algorithm converged. | 0,80               | 0,94         | <.0001       |
|          |  | Rest of the world | 110      | 24,4 | 74         | 67,3 | 56              | 24,2 | 35         | 62,5 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,41         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,106        | 0,202        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,37         | 0,5498         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,18         | 0,5416       |
|          | Body weight                              | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 323        | 87,3 | 188             | 81,4 | 144        | 76,6 | 2,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,33                     | 3,31         | 0,107         | Algorithm converged. | 0,038         | 0,176        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,24         | 0,0036         | 0,8721                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,80               | 0,96         | 0,0012       |
|          |  | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 63         | 81,8 | 41              | 17,7 | 30         | 73,2 | 1,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 4,06         | 0,086         | Algorithm converged. | -0,074        | 0,247        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,38         | 0,3044         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,11         | 0,2757       |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 4          | 57,1 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 0,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 2,97         | -0,286        | Algorithm converged. | -0,735        | 0,163        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,33                           | 1,35         | 0,2625         | 0,3655                        | 1,50     | Algorithm converged. | 0,74               | 3,05         | 0,2542       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |  | A/H3                                     | 387      | 86,0 | 344        | 88,9 | 194             | 84,0 | 152        | 78,4 | 2,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,39                     | 3,52         | 0,105         | Algorithm converged. | 0,040         | 0,171        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,05                           | 1,23         | 0,0025         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,81               | 0,96         | 0,0007       |
|          |  | B  | 35       | 7,8  | 24         | 68,6 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 2,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 6,76         | 0,186         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,453        | 1,37          | Algorithm converged. | 0,84                           | 2,24         | 0,2086         |                               | 0,73     | Algorithm converged. | 0,45               | 1,19         | 0,1766       |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 8,19         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,328        | 0,384        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,66         | 0,8795         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,54         | 0,8791       |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394      | 87,6 | 348        | 88,3 | 201             | 87,0 | 158        | 78,6 | 2,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,30                     | 3,25         | 0,097         | Algorithm converged. | 0,032         | 0,162        | 1,12          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,22         | 0,0046         | 0,6732                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,82               | 0,96         | 0,0017       |
|          |  | B  | 35       | 7,8  | 24         | 68,6 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 2,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 6,76         | 0,186         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,453        | 1,37          | Algorithm converged. | 0,84                           | 2,24         | 0,2086         |                               | 0,73     | Algorithm converged. | 0,45               | 1,19         | 0,1766       |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 8,19         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,328        | 0,384        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,66         | 0,8795         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,54         | 0,8791       |
|          | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 208        | 89,3 | 120             | 51,9 | 94         | 78,3 | 2,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,26                     | 4,20         | 0,109         | Algorithm converged. | 0,026         | 0,193        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,26         | 0,0139         | 0,9473                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,79               | 0,97         | 0,0057       |
|          |  | > 24 to <= 48 hours                      | 214      | 47,6 | 178        | 83,2 | 109             | 47,2 | 80         | 73,4 | 1,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 3,12         | 0,098         | Algorithm converged. | 0,001         | 0,195        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,29         | 0,0555         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,00         | 0,0384       |
|          | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 179      | 39,8 | 158        | 88,3 | 89              | 38,5 | 71         | 79,8 | 1,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 3,80         | 0,085         | Algorithm converged. | -0,011        | 0,181        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,24         | 0,0914         | 0,5826                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,02         | 0,0638       |
|          |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 112        | 89,6 | 70              | 30,3 | 54         | 77,1 | 2,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,15                     | 5,68         | 0,125         | Algorithm converged. | 0,013         | 0,237        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,34         | 0,0372         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,75               | 0,99         | 0,0193       |
|          |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 82         | 87,2 | 43              | 18,6 | 30         | 69,8 | 2,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,22                     | 7,20         | 0,175         | Algorithm converged. | 0,022         | 0,328        | 1,25          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,54         | 0,0383         |                               | 0,80     | Algorithm converged. | 0,65               | 0,99         | 0,0144       |
|          |  | Missing                                  | 49       | 10,9 | 34         | 69,4 | 27              | 11,7 | 19         | 70,4 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 2,66         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,225        | 0,205        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,73                           | 1,34         | 0,9286         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,38         | 0,9294       |
|          | Vaccination status                       | Yes                                      | 106      | 23,6 | 96         | 90,6 | 53              | 22,9 | 43         | 81,1 | 2,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 5,76         | 0,094         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,213        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,29         | 0,1334         | 0,7944                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,03         | 0,0918       |
|          |  | No                                       | 341      | 75,8 | 290        | 85,0 | 176             | 76,2 | 131        | 74,4 | 1,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,24                     | 3,07         | 0,106         | Algorithm converged. | 0,031         | 0,181        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,26         | 0,0073         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,79               | 0,96         | 0,0033       |
| 60 Hours | All                                      | n/a                                      | 447      | 99,3 | 309        | 69,1 | 226             | 97,8 | 154        | 68,1 | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,48         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,064        | 0,084        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,13         | 0,7954         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,7945       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Sex                                      | Male              | 228      | 50,7 | 162        | 71,1 | 119             | 51,5 | 83         | 69,7 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,73         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,088        | 0,114        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,18         | 0,8014         | 0,9497                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,13         | 0,8004       |
|       |  | Female            | 219      | 48,7 | 147        | 67,1 | 107             | 46,3 | 71         | 66,4 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,69         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,101        | 0,117        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,19         | 0,8904         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,16         | 0,8901       |
|       | Age -1                                   | < 18 years        | 62       | 13,8 | 36         | 58,1 | 27              | 11,7 | 17         | 63,0 | 0,81                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 2,06         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,269        | 0,171        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,32         | 0,6578         | 0,5732                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,55         | 0,6669       |
|       |  | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 273        | 70,9 | 199             | 86,1 | 137        | 68,8 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,60         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,099        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,15         | 0,6091         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6054       |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 79       | 17,6 | 48         | 60,8 | 38              | 16,5 | 24         | 63,2 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 2,01         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,211        | 0,163        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,30         | 0,8007         | 0,7000                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,40         | 0,8036       |
|       |  | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 261        | 70,9 | 188             | 81,4 | 130        | 69,1 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,60         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,098        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,15         | 0,6678         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6650       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 141      | 31,3 | 89         | 63,1 | 71              | 30,7 | 46         | 64,8 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,69         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,153        | 0,120        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,21         | 0,8102         | 0,6509                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,27         | 0,8120       |
|       |  | >= 12             | 306      | 68,0 | 220        | 71,9 | 155             | 67,1 | 108        | 69,7 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,70         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,110        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,17         | 0,6239         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,6199       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 238        | 70,6 | 171             | 74,0 | 123        | 71,9 | 0,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,41         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,096        | 0,070        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,10         | 0,7572         | 0,2933                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,14         | 0,7591       |
|       |  | Rest of the world | 110      | 24,4 | 71         | 64,5 | 55              | 23,8 | 31         | 56,4 | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,73         | 0,082         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,240        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,50         | 0,3263         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,14         | 0,3093       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 257        | 69,5 | 185             | 80,1 | 124        | 67,0 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,63         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,107        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,17         | 0,5655         | 0,4100                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,09         | 0,5607       |
|       |  | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 52         | 67,5 | 41              | 17,7 | 30         | 73,2 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,77         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,228        | 0,115        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,72                           | 1,18         | 0,5153         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,38         | 0,5282       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 5          | 71,4 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 0,42                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 6,06         | -0,143        | Algorithm converged. | -0,566        | 0,280        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,48                           | 1,46         | 0,5217         | 0,4241                        | 1,20     | Algorithm converged. | 0,63               | 2,10         | 0,5302       |
|       |  | A/H3              | 387      | 86,0 | 274        | 70,8 | 191             | 82,7 | 131        | 68,6 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,62         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,102        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,16         | 0,5892         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,09         | 0,5848       |
|       |  | B                 | 35       | 7,8  | 19         | 54,3 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 3,57         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,231        | 0,317        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,85         | 0,7625         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,57         | 0,7615       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 11         | 61,1 | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 0,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 2,24         | -0,264        | Algorithm converged. | -0,585        | 0,057        | 0,70          | Algorithm converged. | 0,44                           | 1,10         | 0,1197         |                               | 1,43     | Algorithm converged. | 0,91               | 2,25         | 0,1870       |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394      | 87,6 | 279        | 70,8 | 198             | 85,7 | 137        | 69,2 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,57         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,095        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,15         | 0,6868         | 0,3276                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6843       |
|          |  | B  | 35       | 7,8  | 19         | 54,3 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 3,57         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,231        | 0,317        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,85         | 0,7625         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,57         | 0,7615       |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 11         | 61,1 | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 0,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 2,24         | -0,264        | Algorithm converged. | -0,585        | 0,057        | 0,70          | Algorithm converged. | 0,44                           | 1,10         | 0,1197         |                               | 1,43     | Algorithm converged. | 0,91               | 2,25         | 0,1870       |
|          | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 165        | 70,8 | 119             | 51,5 | 81         | 68,1 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,84         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,130        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,21         | 0,6004         | 0,6312                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,11         | 0,5955       |
|          |  | > 24 to <= 48 hours                      | 214      | 47,6 | 144        | 67,3 | 107             | 46,3 | 73         | 68,2 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,58         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,118        | 0,099        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,16         | 0,8654         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,19         | 0,8663       |
|          | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 178      | 39,8 | 117        | 65,4 | 88              | 38,1 | 56         | 63,6 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,84         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,105        | 0,140        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,24         | 0,7830         | 0,8588                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,18         | 0,7816       |
|          |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 101        | 80,8 | 70              | 30,3 | 54         | 77,1 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,55         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,084        | 0,157        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,22         | 0,5542         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,11         | 0,5451       |
|          |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 61         | 64,9 | 43              | 18,6 | 29         | 67,4 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,92         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,196        | 0,145        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,24         | 0,7676         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,34         | 0,7714       |
|          |  | Missing                                  | 49       | 10,9 | 30         | 61,2 | 25              | 10,8 | 15         | 60,0 | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 2,82         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,223        | 0,248        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,69                           | 1,51         | 0,9191         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,45         | 0,9193       |
|          | Vaccination status                       | Yes                                      | 106      | 23,6 | 72         | 67,9 | 53              | 22,9 | 39         | 73,6 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 1,58         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,205        | 0,092        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,14         | 0,4500         | 0,3245                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,33         | 0,4650       |
|          |  | No                                       | 341      | 75,8 | 237        | 69,5 | 173             | 74,9 | 115        | 66,5 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,70         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,116        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,19         | 0,4921         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,09         | 0,4855       |
| 72 Hours | All                                      | n/a                                      | 447      | 99,3 | 392        | 87,7 | 226             | 97,8 | 184        | 81,4 | 1,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,05                     | 2,52         | 0,063         | Algorithm converged. | 0,004         | 0,122        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,16         | 0,0411         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,00         | 0,0286       |
|          | Sex                                      | Male                                     | 228      | 50,7 | 205        | 89,9 | 119             | 51,5 | 101        | 84,9 | 1,59                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 3,08         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,126        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,16         | 0,1961         | 0,6024                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,03         | 0,1681       |
|          |  | Female                                   | 219      | 48,7 | 187        | 85,4 | 107             | 46,3 | 83         | 77,6 | 1,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 3,05         | 0,078         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,170        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,24         | 0,1038         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,02         | 0,0793       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age -1                                   | < 18 years        | 62       | 13,8 | 53         | 85,5 | 27              | 11,7 | 22         | 81,5 | 1,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 4,45         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,131        | 0,211        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,29         | 0,6498         | 0,7902                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,17         | 0,6354       |
|       |  | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 339        | 88,1 | 199             | 86,1 | 162        | 81,4 | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,05                     | 2,70         | 0,066         | Algorithm converged. | 0,003         | 0,129        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,17         | 0,0428         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,00         | 0,0294       |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 79       | 17,6 | 69         | 87,3 | 38              | 16,5 | 31         | 81,6 | 1,56                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 4,47         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,086        | 0,201        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,27         | 0,4389         | 0,9400                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,11         | 0,4095       |
|       |  | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 323        | 87,8 | 188             | 81,4 | 153        | 81,4 | 1,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01                     | 2,66         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,001        | 0,129        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,17         | 0,0585         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,00         | 0,0425       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 141      | 31,3 | 117        | 83,0 | 71              | 30,7 | 56         | 78,9 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,68         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,154        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,21         | 0,4828         | 0,6879                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,10         | 0,4676       |
|       |  | >= 12             | 306      | 68,0 | 275        | 89,9 | 155             | 67,1 | 128        | 82,6 | 1,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 3,27         | 0,073         | Algorithm converged. | 0,004         | 0,142        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,18         | 0,0420         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,00         | 0,0260       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 312        | 92,6 | 171             | 74,0 | 146        | 85,4 | 2,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,19                     | 3,85         | 0,072         | Algorithm converged. | 0,012         | 0,132        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,16         | 0,0214         | 0,7946                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,86               | 0,99         | 0,0101       |
|       |  | Rest of the world | 110      | 24,4 | 80         | 72,7 | 55              | 23,8 | 38         | 69,1 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,42         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,111        | 0,184        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,30         | 0,6331         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,17         | 0,6267       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 329        | 88,9 | 185             | 80,1 | 151        | 81,6 | 1,81                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,10                     | 2,96         | 0,073         | Algorithm converged. | 0,009         | 0,137        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,18         | 0,0298         | 0,5079                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 0,99         | 0,0179       |
|       |  | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 63         | 81,8 | 41              | 17,7 | 33         | 80,5 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,86         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,135        | 0,162        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,22         | 0,8613         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,18         | 0,8603       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 19,96        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,367        | 0,367        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,53         | 1,0000         | 0,9747                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,53         | 1,0000       |
|       |  | A/H3              | 387      | 86,0 | 347        | 89,7 | 191             | 82,7 | 160        | 83,8 | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01                     | 2,79         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,002        | 0,119        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,15         | 0,0605         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0425       |
|       |  | B                 | 35       | 7,8  | 24         | 68,6 | 20              | 8,7  | 12         | 60,0 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 4,57         | 0,086         | Algorithm converged. | -0,178        | 0,350        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,74         | 0,5354         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,33         | 0,5240       |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 12,62        | 0,083         | Algorithm converged. | -0,263        | 0,429        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,74         | 0,6465         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,41         | 0,6256       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                     | Level                                    | Patients (N=450) |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|--|--|------------------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |  |  | Patients         |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |  |  | n                | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394              | 87,6 | 353        | 89,6 | 198             | 85,7 | 166        | 83,8 | 1,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01                     | 2,73         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,002        | 0,117        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,15         | 0,0623         | 0,9397                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0447       |
|          |  | B  | 35               | 7,8  | 24         | 68,6 | 20              | 8,7  | 12         | 60,0 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 4,57         | 0,086         | Algorithm converged. | -0,178        | 0,350        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,74         | 0,5354         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,33         | 0,5240       |
|          |  | Miscellaneous                            | 18               | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 12,62        | 0,083         | Algorithm converged. | -0,263        | 0,429        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,74         | 0,6465         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,41         | 0,6256       |
|          | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233              | 51,8 | 213        | 91,4 | 119             | 51,5 | 94         | 79,0 | 2,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,50                     | 5,35         | 0,124         | Algorithm converged. | 0,043         | 0,206        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,05                           | 1,28         | 0,0045         | 0,0386                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,78               | 0,96         | 0,0010       |
|          |  | > 24 to <= 48 hours                      | 214              | 47,6 | 179        | 83,6 | 107             | 46,3 | 90         | 84,1 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,82         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,080        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,10         | 0,9143         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,9148       |
|          | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 179              | 39,8 | 160        | 89,4 | 88              | 38,1 | 75         | 85,2 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 3,11         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,128        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,16         | 0,3532         | 0,6520                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,05         | 0,3263       |
|          |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125              | 27,8 | 112        | 89,6 | 70              | 30,3 | 59         | 84,3 | 1,61                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 3,81         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,154        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,20         | 0,3076         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,06         | 0,2798       |
|          |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94               | 20,9 | 83         | 88,3 | 43              | 18,6 | 33         | 76,7 | 2,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 5,89         | 0,116         | Algorithm converged. | -0,026        | 0,258        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,38         | 0,1273         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,04         | 0,0826       |
|          |  | Missing                                  | 49               | 10,9 | 37         | 75,5 | 25              | 10,8 | 17         | 68,0 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 4,20         | 0,075         | Algorithm converged. | -0,144        | 0,294        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,52         | 0,5113         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,23         | 0,4944       |
|          | Vaccination status                       | Yes                                      | 106              | 23,6 | 93         | 87,7 | 53              | 22,9 | 51         | 96,2 | 0,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 1,29         | -0,085        | Algorithm converged. | -0,166        | -0,004       | 0,91          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,00         | 0,0418         | 0,0013                        | 1,10     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,20         | 0,0852       |
|          |  | No                                       | 341              | 75,8 | 299        | 87,7 | 173             | 74,9 | 133        | 76,9 | 2,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,33                     | 3,46         | 0,108         | Algorithm converged. | 0,036         | 0,180        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,25         | 0,0046         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,80               | 0,96         | 0,0016       |
| 84 Hours | All                                      | n/a                                      | 447              | 99,3 | 346        | 77,4 | 226             | 97,8 | 180        | 79,6 | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,30         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,088        | 0,043        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,06         | 0,4992         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,12         | 0,5067       |
|          | Sex                                      | Male                                     | 228              | 50,7 | 183        | 80,3 | 119             | 51,5 | 98         | 82,4 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,55         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,107        | 0,065        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,08         | 0,6319         | 0,9672                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,14         | 0,6382       |
|          |  | Female                                   | 219              | 48,7 | 163        | 74,4 | 107             | 46,3 | 82         | 76,6 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,52         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,121        | 0,077        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,11         | 0,6603         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,17         | 0,6656       |
|          | Age -1                                   | < 18 years                               | 62               | 13,8 | 46         | 74,2 | 27              | 11,7 | 21         | 77,8 | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 2,40         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,227        | 0,155        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,22         | 0,7108         | 0,8707                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,35         | 0,7201       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 300        | 77,9 | 199             | 86,1 | 159        | 79,9 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,35         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,089        | 0,050        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,06         | 0,5752         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,12         | 0,5811       |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 79       | 17,6 | 60         | 75,9 | 38              | 16,5 | 31         | 81,6 | 0,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 1,88         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,211        | 0,099        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,13         | 0,4735         | 0,6422                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,31         | 0,4946       |
|       |  | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 286        | 77,7 | 188             | 81,4 | 149        | 79,3 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,40         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,087        | 0,057        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,07         | 0,6741         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,12         | 0,6779       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 141      | 31,3 | 105        | 74,5 | 71              | 30,7 | 58         | 81,7 | 0,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,33         | -0,072        | Algorithm converged. | -0,187        | 0,043        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,06         | 0,2156         | 0,3101                        | 1,10     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,27         | 0,2402       |
|       |  | >= 12             | 306      | 68,0 | 241        | 78,8 | 155             | 67,1 | 122        | 78,7 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,61         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,079        | 0,080        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,11         | 0,9904         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9904       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 275        | 81,6 | 171             | 74,0 | 143        | 83,6 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,42         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,089        | 0,049        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,06         | 0,5652         | 0,8929                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,11         | 0,5728       |
|       |  | Rest of the world | 110      | 24,4 | 71         | 64,5 | 55              | 23,8 | 37         | 67,3 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,76         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,180        | 0,126        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,76                           | 1,21         | 0,7250         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,31         | 0,7292       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 292        | 78,9 | 185             | 80,1 | 146        | 78,9 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,54         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,072        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,10         | 1,0000         | 0,1493                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,10         | 1,0000       |
|       |  | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 54         | 70,1 | 41              | 17,7 | 34         | 82,9 | 0,48                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 1,25         | -0,128        | Algorithm converged. | -0,282        | 0,026        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,69                           | 1,03         | 0,1028         |                               | 1,18     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,45         | 0,1301       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | 2,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 34,93        | 0,143         | Algorithm converged. | -0,280        | 0,566        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,69                           | 2,10         | 0,5217         | NE                            | 0,83     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,46         | 0,5302       |
|       |  | A/H3              | 387      | 86,0 | 307        | 79,3 | 191             | 82,7 | 155        | 81,2 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,38         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,087        | 0,050        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,06         | 0,6010         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,11         | 0,6069       |
|       |  | B                 | 35       | 7,8  | 23         | 65,7 | 20              | 8,7  | 12         | 60,0 | 1,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 3,97         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,209        | 0,323        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,68         | 0,6787         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,40         | 0,6745       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 106      | 23,6 | 83         | 78,3 | 53              | 22,9 | 44         | 83,0 | 0,74                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 1,73         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,175        | 0,081        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,10         | 0,4672         | 0,6790                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,24         | 0,4857       |
|          |                                     | No                | 341      | 75,8 | 263        | 77,1 | 173             | 74,9 | 136        | 78,6 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,43         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,091        | 0,061        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,08         | 0,6993         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,12         | 0,7026       |
| 96 Hours | All                                 | n/a               | 447      | 99,3 | 400        | 89,5 | 226             | 97,8 | 199        | 88,1 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,91         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,037        | 0,065        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,08         | 0,5829         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5751       |
|          | Sex                                 | Male              | 228      | 50,7 | 208        | 91,2 | 119             | 51,5 | 109        | 91,6 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,11         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,066        | 0,058        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,07         | 0,9071         | 0,4444                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,07         | 0,9078       |
|          |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 192        | 87,7 | 107             | 46,3 | 90         | 84,1 | 1,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,59         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,117        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,15         | 0,3983         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,3779       |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8 | 54         | 87,1 | 27              | 11,7 | 26         | 96,3 | 0,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 2,19         | -0,092        | Algorithm converged. | -0,202        | 0,018        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,02         | 0,1040         | 0,0873                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,25         | 0,1882       |
|          |                                     | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 346        | 89,9 | 199             | 86,1 | 173        | 86,9 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,26         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,026        | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,10         | 0,3050         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,2855       |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6 | 70         | 88,6 | 38              | 16,5 | 36         | 94,7 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 2,11         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,161        | 0,038        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,04         | 0,2288         | 0,1475                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,19         | 0,2895       |
|          |                                     | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 330        | 89,7 | 188             | 81,4 | 163        | 86,7 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,28         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,028        | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,10         | 0,3158         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,2961       |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 141      | 31,3 | 119        | 84,4 | 71              | 30,7 | 66         | 93,0 | 0,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,13         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,170        | -0,001       | 0,91          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,00         | 0,0476         | 0,0102                        | 1,10     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,21         | 0,0783       |
|          |                                     | >= 12             | 306      | 68,0 | 281        | 91,8 | 155             | 67,1 | 133        | 85,8 | 1,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01                     | 3,42         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,123        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,15         | 0,0656         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0437       |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 309        | 91,7 | 171             | 74,0 | 158        | 92,4 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,80         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,057        | 0,042        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,05         | 0,7793         | 0,2130                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,06         | 0,7826       |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4 | 91         | 82,7 | 55              | 23,8 | 41         | 74,5 | 1,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 3,58         | 0,082         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,217        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,32         | 0,2474         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,08         | 0,2169       |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 334        | 90,3 | 185             | 80,1 | 165        | 89,2 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,00         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,065        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,08         | 0,6953         | 0,8139                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,6904       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |               |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 80 kg                                 | 77       | 17,1 | 66         | 85,7 | 41              | 17,7 | 34         | 82,9  | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 3,47         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,167        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,22         | 0,6965         |                               |          | 0,97          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,14         | 0,6897        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 3          | 42,9  | 8,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60                     | 106,90       | 0,429         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,878        | 2,00          | Algorithm converged. | 0,81                           | 4,96         | 0,1343         |                               |          | 0,50          | Algorithm converged. | 0,20         | 1,24         | 0,1069        |
|       |  | A/H3                                     | 387      | 86,0 | 349        | 90,2 | 191             | 82,7 | 174        | 91,1  | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 1,64         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,059       | 0,041        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,05         | 0,7189         |                               |          | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,07         | 0,7236        |
|       |  | B  | 35       | 7,8  | 29         | 82,9 | 20              | 8,7  | 14         | 70,0  | 2,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57                     | 7,59         | 0,129         | Algorithm converged. | -0,108       | 0,365        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,64         | 0,3078         |                               |          | 0,84          | Algorithm converged. | 0,61         | 1,17         | 0,2711        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |               |                      |              |              | 0,3359        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394      | 87,6 | 355        | 90,1 | 198             | 85,7 | 177        | 89,4  | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62                     | 1,89         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,059        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,07         | 0,7902         | NE                            |          | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,05         | 0,7880        |
|       |  | B  | 35       | 7,8  | 29         | 82,9 | 20              | 8,7  | 14         | 70,0  | 2,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57                     | 7,59         | 0,129         | Algorithm converged. | -0,108       | 0,365        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,64         | 0,3078         |                               |          | 0,84          | Algorithm converged. | 0,61         | 1,17         | 0,2711        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |               |                      |              |              | 0,3359        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 211        | 90,6 | 119             | 51,5 | 103        | 86,6  | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 2,96         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,112        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,14         | 0,2802         | 0,2995                        |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,04         | 0,2529        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 214      | 47,6 | 189        | 88,3 | 107             | 46,3 | 96         | 89,7  | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41                     | 1,83         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,086       | 0,058        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,07         | 0,7016         |                               |          | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,7079        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 179      | 39,8 | 163        | 91,1 | 88              | 38,1 | 77         | 87,5  | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 3,29         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,116        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,14         | 0,3919         | 0,5045                        |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,05         | 0,3651        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 112        | 89,6 | 70              | 30,3 | 65         | 92,9  | 0,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23                     | 1,94         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,113       | 0,048        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,05         | 0,4278         |                               |          | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,13         | 0,4522        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 83         | 88,3 | 43              | 18,6 | 38         | 88,4  | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 3,06         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,117       | 0,115        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,14         | 0,9900         |                               |          | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,14         | 0,9900        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |                                     | Missing           | 49       | 10,9 | 42         | 85,7 | 25              | 10,8 | 19         | 76,0 | 1,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 6,40         | 0,097         | Algorithm converged. | -0,097        | 0,291        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,45         | 0,3421         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,14         | 0,3023       |
|           | Vaccination status                  | Yes               | 106      | 23,6 | 98         | 92,5 | 53              | 22,9 | 49         | 92,5 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 3,48         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,087        | 0,087        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,10         | 1,0000         | 0,7260                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,10         | 1,0000       |
|           |                                     | No                | 341      | 75,8 | 302        | 88,6 | 173             | 74,9 | 150        | 86,7 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,06         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,079        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,10         | 0,5511         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5415       |
| 108 Hours | All                                 | n/a               | 445      | 98,9 | 366        | 82,2 | 226             | 97,8 | 175        | 77,4 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 2,01         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,017        | 0,113        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,15         | 0,1522         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,02         | 0,1362       |
|           | Sex                                 | Male              | 226      | 50,2 | 195        | 86,3 | 119             | 51,5 | 96         | 80,7 | 1,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,72         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,028        | 0,140        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,18         | 0,1970         | 0,8953                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,04         | 0,1734       |
|           |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 171        | 78,1 | 107             | 46,3 | 79         | 73,8 | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,16         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,142        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,21         | 0,4089         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,08         | 0,3948       |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8 | 51         | 82,3 | 27              | 11,7 | 18         | 66,7 | 2,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 6,51         | 0,156         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,358        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,65         | 0,1565         | 0,2402                        | 0,81     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,08         | 0,1072       |
|           |                                     | >= 18 years       | 383      | 85,1 | 315        | 82,2 | 199             | 86,1 | 157        | 78,9 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,90         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,102        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,14         | 0,3409         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3278       |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6 | 66         | 83,5 | 38              | 16,5 | 27         | 71,1 | 2,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 5,19         | 0,125         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,291        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,47         | 0,1589         | 0,3016                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,07         | 0,1187       |
|           |                                     | >= 20 years       | 366      | 81,3 | 300        | 82,0 | 188             | 81,4 | 148        | 78,7 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,91         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,038        | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,14         | 0,3712         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,3585       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 141      | 31,3 | 115        | 81,6 | 71              | 30,7 | 58         | 81,7 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,07         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,112        | 0,109        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,14         | 0,9816         | 0,3017                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,15         | 0,9817       |
|           |                                     | >= 12             | 304      | 67,6 | 251        | 82,6 | 155             | 67,1 | 117        | 75,5 | 1,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,46         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,151        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,21         | 0,0896         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,01         | 0,0722       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 335      | 74,4 | 290        | 86,6 | 171             | 74,0 | 141        | 82,5 | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,27         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,109        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,14         | 0,2390         | 0,6262                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2188       |
|           |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4 | 76         | 69,1 | 55              | 23,8 | 34         | 61,8 | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,72         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,227        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,42         | 0,3685         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,14         | 0,3517       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 368      | 81,8 | 306        | 83,2 | 185             | 80,1 | 144        | 77,8 | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,19         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,124        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,17         | 0,1485         | 0,7609                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,02         | 0,1302       |
|       |  | >= 80 kg                                 | 77       | 17,1 | 60         | 77,9 | 41              | 17,7 | 31         | 75,6 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,78         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,138       | 0,184        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,27         | 0,7792         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,20         | 0,7768       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | 4,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 60,15        | 0,286         | Algorithm converged. | -0,163       | 0,735        | 1,50          | Algorithm converged. | 0,74                           | 3,05         | 0,2625         | 0,5414                        | 0,67     | Algorithm converged. | 0,33               | 1,35         | 0,2542       |
|       |  | A/H3                                     | 386      | 85,8 | 323        | 83,7 | 191             | 82,7 | 154        | 80,6 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,93         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,13         | 0,3765         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,3627       |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 24         | 70,6 | 20              | 8,7  | 11         | 55,0 | 1,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 6,20         | 0,156         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,422        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,82                           | 2,02         | 0,2792         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,50               | 1,22         | 0,2511       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 5,82         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,392       | 0,337        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,59                           | 1,58         | 0,8805         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,70         | 0,8851       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 393      | 87,3 | 329        | 83,7 | 198             | 85,7 | 158        | 79,8 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,02         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,106        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,14         | 0,2552         | 0,6248                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2383       |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 24         | 70,6 | 20              | 8,7  | 11         | 55,0 | 1,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 6,20         | 0,156         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,422        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,82                           | 2,02         | 0,2792         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,50               | 1,22         | 0,2511       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 5,82         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,392       | 0,337        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,59                           | 1,58         | 0,8805         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,70         | 0,8851       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 232      | 51,6 | 196        | 84,5 | 119             | 51,5 | 92         | 77,3 | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 2,79         | 0,072         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,160        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,22         | 0,1201         | 0,4774                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,02         | 0,0979       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 213      | 47,3 | 170        | 79,8 | 107             | 46,3 | 83         | 77,6 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,01         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,118        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,16         | 0,6478         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,6424       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 178      | 39,6 | 155        | 87,1 | 88              | 38,1 | 64         | 72,7 | 2,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,33                     | 4,80         | 0,144         | Algorithm converged. | 0,038        | 0,249        | 1,20          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,38         | 0,0116         | 0,0569                        | 0,84     | Algorithm converged. | 0,73               | 0,96         | 0,0040       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 106        | 84,8 | 70              | 30,3 | 59         | 84,3 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 2,33         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,101       | 0,111        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,14         | 0,9243         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,13         | 0,9241       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 71         | 75,5 | 43              | 18,6 | 35         | 81,4 | 0,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,74         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,204       | 0,087        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,11         | 0,4245         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,29         | 0,4482       |
|       |  | Missing                                  | 48       | 10,7 | 34         | 70,8 | 25              | 10,8 | 17         | 68,0 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 3,25         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,195       | 0,252        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,44         | 0,8052         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,33         | 0,8036       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | Vaccination status                  | Yes               | 105      | 23,3 | 89         | 84,8 | 53              | 22,9 | 43         | 81,1 | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 3,09         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,089        | 0,162        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,22         | 0,5752         | 0,8150                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,12         | 0,5625       |
|           |                                     | No                | 340      | 75,6 | 277        | 81,5 | 173             | 74,9 | 132        | 76,3 | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,13         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,024        | 0,127        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,18         | 0,1866         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,03         | 0,1688       |
| 120 Hours | All                                 | n/a               | 445      | 98,9 | 397        | 89,2 | 225             | 97,4 | 198        | 88,0 | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,86         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,039        | 0,063        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,07         | 0,6439         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,6383       |
|           | Sex                                 | Male              | 226      | 50,2 | 203        | 89,8 | 119             | 51,5 | 109        | 91,6 | 0,81                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,76         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,081        | 0,046        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,05         | 0,5836         | 0,2204                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,5950       |
|           |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 194        | 88,6 | 106             | 45,9 | 89         | 84,0 | 1,48                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,88         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,128        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,16         | 0,2730         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,04         | 0,2448       |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8 | 56         | 90,3 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 3,96         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,146        | 0,100        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,12         | 0,7170         | 0,5810                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,17         | 0,7322       |
|           |                                     | >= 18 years       | 383      | 85,1 | 341        | 89,0 | 198             | 85,7 | 173        | 87,4 | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,99         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,039        | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,09         | 0,5616         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5530       |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6 | 72         | 91,1 | 38              | 16,5 | 36         | 94,7 | 0,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 2,89         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,131        | 0,059        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,07         | 0,4556         | 0,3299                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,15         | 0,4959       |
|           |                                     | >= 20 years       | 366      | 81,3 | 325        | 88,8 | 187             | 81,0 | 162        | 86,6 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,08         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,037        | 0,080        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,10         | 0,4701         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,4576       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 141      | 31,3 | 123        | 87,2 | 71              | 30,7 | 66         | 93,0 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 1,46         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,138        | 0,024        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,03         | 0,1660         | 0,0637                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,17         | 0,2071       |
|           |                                     | >= 12             | 304      | 67,6 | 274        | 90,1 | 154             | 66,7 | 132        | 85,7 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,74         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,109        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,13         | 0,1858         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1597       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 335      | 74,4 | 309        | 92,2 | 171             | 74,0 | 160        | 93,6 | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,70         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,060        | 0,033        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,04         | 0,5758         | 0,1456                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,07         | 0,5875       |
|           |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4 | 88         | 80,0 | 54              | 23,4 | 38         | 70,4 | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 3,56         | 0,096         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,239        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,38         | 0,2012         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,07         | 0,1708       |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 368      | 81,8 | 333        | 90,5 | 185             | 80,1 | 166        | 89,7 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,96         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,061        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,07         | 0,7793         | 0,7603                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,7767       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |  |              |               |                    |               |   |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |   |                               | CMH Test |               |                    |              |   |               |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---------------|---|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|---|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|---|---------------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               |                    | Relative Risk |   |               |                    | Relative Risk                  |              |   |                               |          |               |                    |              |   |               |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald)  | Interaction Test p-value (LR) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (cmh) |      |        |
|       |  | >= 80 kg                                 | 77       | 17,1 | 64         | 83,1  | 40              | 17,3 | 32         | 80,0 | 1,23                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46         | 3,27          | 0,031              |               | Algorithm converged.  | -0,118        | 0,181              | 1,04                           |              | Algorithm converged.  | 0,86                          | 1,25     | 0,6852        |                    | 0,96         | Algorithm converged.  | 0,80          | 1,16 | 0,6782 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn                                  | 7        | 1,6  | 7          | 100,0 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | *                              |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | *             | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                    |                                | *            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                               |          |               | NE                 | *            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |      | 0,1410 |
|       |  | A/H3                                     | 386      | 85,8 | 347        | 89,9  | 191             | 82,7 | 171        | 89,5 | 1,04                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59         | 1,84          | 0,004              |               | Algorithm converged.  | -0,049        | 0,056              | 1,00                           |              | Algorithm converged.  | 0,95                          | 1,07     | 0,8916        |                    | 1,00         | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,06 | 0,8910 |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 27         | 79,4  | 19              | 8,2  | 15         | 78,9 | 1,03                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26         | 4,09          | 0,005              |               | Algorithm converged.  | -0,224        | 0,233              | 1,01                           |              | Algorithm converged.  | 0,75                          | 1,34     | 0,9682        |                    | 0,99         | Algorithm converged.  | 0,75          | 1,33 | 0,9684 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9  | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 1,14                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 14,78         | 0,014              |               | Algorithm converged.  | -0,257        | 0,285              | 1,02                           |              | Algorithm converged.  | 0,75                          | 1,38     | 0,9203        |                    | 0,98         | Algorithm converged.  | 0,72          | 1,34 | 0,9201 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 393      | 87,3 | 354        | 90,1  | 198             | 85,7 | 176        | 88,9 | 1,13                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65         | 1,97          | 0,012              |               | Algorithm converged.  | -0,041        | 0,065              | 1,01                           |              | Algorithm converged.  | 0,96                          | 1,08     | 0,6603        | 0,9986             | 0,99         | Algorithm converged.  | 0,93          | 1,05 | 0,6545 |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 27         | 79,4  | 19              | 8,2  | 15         | 78,9 | 1,03                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26         | 4,09          | 0,005              |               | Algorithm converged.  | -0,224        | 0,233              | 1,01                           |              | Algorithm converged.  | 0,75                          | 1,34     | 0,9682        |                    | 0,99         | Algorithm converged.  | 0,75          | 1,33 | 0,9684 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9  | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 1,14                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 14,78         | 0,014              |               | Algorithm converged.  | -0,257        | 0,285              | 1,02                           |              | Algorithm converged.  | 0,75                          | 1,38     | 0,9203        |                    | 0,98         | Algorithm converged.  | 0,72          | 1,34 | 0,9201 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 232      | 51,6 | 211        | 90,9  | 118             | 51,1 | 104        | 88,1 | 1,35                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66         | 2,77          | 0,028              |               | Algorithm converged.  | -0,041        | 0,097              | 1,03                           |              | Algorithm converged.  | 0,95                          | 1,12     | 0,4278        | 0,5308             | 0,97         | Algorithm converged.  | 0,90          | 1,05 | 0,4077 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 213      | 47,3 | 186        | 87,3  | 107             | 46,3 | 94         | 87,9 | 0,95                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47         | 1,93          | -0,005             |               | Algorithm converged.  | -0,082        | 0,071              | 0,99                           |              | Algorithm converged.  | 0,91                          | 1,08     | 0,8924        |                    | 1,01         | Algorithm converged.  | 0,92          | 1,10 | 0,8933 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 178      | 39,6 | 165        | 92,7  | 88              | 38,1 | 79         | 89,8 | 1,45                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59         | 3,53          | 0,029              |               | Algorithm converged.  | -0,045        | 0,103              | 1,03                           |              | Algorithm converged.  | 0,95                          | 1,12     | 0,4419        | 0,4173             | 0,97         | Algorithm converged.  | 0,89          | 1,05 | 0,4162 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 114        | 91,2  | 70              | 30,3 | 62         | 88,6 | 1,34                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51         | 3,50          | 0,026              |               | Algorithm converged.  | -0,063        | 0,116              | 1,03                           |              | Algorithm converged.  | 0,93                          | 1,14     | 0,5674        |                    | 0,97         | Algorithm converged.  | 0,88          | 1,07 | 0,5537 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 79         | 84,0  | 42              | 18,2 | 38         | 90,5 | 0,55                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17         | 1,78          | -0,064             |               | Algorithm converged.  | -0,180        | 0,051              | 0,93                           |              | Algorithm converged.  | 0,81                          | 1,06     | 0,2729        |                    | 1,08         | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,23 | 0,3192 |
|       |  | Missing                                  | 48       | 10,7 | 39         | 81,3  | 25              | 10,8 | 19         | 76,0 | 1,37                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42         | 4,41          | 0,053              |               | Algorithm converged.  | -0,148        | 0,253              | 1,07                           |              | Algorithm converged.  | 0,83                          | 1,38     | 0,6130        |                    | 0,94         | Algorithm converged.  | 0,72          | 1,21 | 0,6008 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | Vaccination status                  | Yes               | 105      | 23,3 | 98         | 93,3 | 53              | 22,9 | 48         | 90,6 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 4,84         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,064       | 0,120        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,14                           | 0,5584         | 0,7246                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,07         | 0,5366       |
|           |                                     | No                | 340      | 75,6 | 299        | 87,9 | 172             | 74,5 | 150        | 87,2 | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,86         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08                           | 0,8136         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,06         | 0,8120       |
| 132 Hours | All                                 | n/a               | 443      | 98,4 | 361        | 81,5 | 225             | 97,4 | 182        | 80,9 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,57         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,069        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09                           | 0,8515         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,8508       |
|           | Sex                                 | Male              | 224      | 49,8 | 193        | 86,2 | 119             | 51,5 | 100        | 84,0 | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,20         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,101        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,13                           | 0,6033         | 0,6790                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5957       |
|           |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 168        | 76,7 | 106             | 45,9 | 82         | 77,4 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,68         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,104       | 0,091        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,13                           | 0,8964         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,14         | 0,8970       |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 61       | 13,6 | 50         | 82,0 | 27              | 11,7 | 19         | 70,4 | 1,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 5,48         | 0,116         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,313        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,53                           | 0,2709         | 0,2233                        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,65               | 1,13         | 0,2254       |
|           |                                     | >= 18 years       | 382      | 84,9 | 311        | 81,4 | 198             | 85,7 | 163        | 82,3 | 0,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,47         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,075       | 0,057        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,07                           | 0,7865         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7883       |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 78       | 17,3 | 63         | 80,8 | 38              | 16,5 | 29         | 76,3 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 3,32         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,116       | 0,206        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,30                           | 0,5923         | 0,5983                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,77               | 1,16         | 0,5800       |
|           |                                     | >= 20 years       | 365      | 81,1 | 298        | 81,6 | 187             | 81,0 | 153        | 81,8 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,56         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,066        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,08                           | 0,9599         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9600       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 139      | 30,9 | 115        | 82,7 | 71              | 30,7 | 64         | 90,1 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 1,28         | -0,074        | Algorithm converged. | -0,168       | 0,020        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,02                           | 0,1200         | 0,0692                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,98               | 1,21         | 0,1533       |
|           |                                     | >= 12             | 304      | 67,6 | 246        | 80,9 | 154             | 66,7 | 118        | 76,6 | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,07         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,123        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,17                           | 0,2986         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,05         | 0,2825       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 334      | 74,2 | 287        | 85,9 | 171             | 74,0 | 149        | 87,1 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,55         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,075       | 0,050        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,06                           | 0,7048         | 0,3540                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,7090       |
|           |                                     | Rest of the world | 109      | 24,2 | 74         | 67,9 | 54              | 23,4 | 33         | 61,1 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,65         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,089       | 0,225        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,42                           | 0,4074         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,70               | 1,15         | 0,3925       |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 367      | 81,6 | 306        | 83,4 | 185             | 80,1 | 152        | 82,2 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,74         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,079        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10                           | 0,7228         | 0,6852                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7199       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 76       | 16,9 | 55         | 72,4 | 40              | 17,3 | 30         | 75,0 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,09         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,194       | 0,141        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,21         | 0,7573         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,30         | 0,7618       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | 2,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 34,93        | 0,143         | Algorithm converged. | -0,280       | 0,566        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,69                           | 2,10         | 0,5217         | 0,2621                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,46         | 0,5302       |
|       |  | A/H3                                     | 384      | 85,3 | 311        | 81,0 | 191             | 82,7 | 159        | 83,2 | 0,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,35         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,043        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,05         | 0,5006         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,11         | 0,5099       |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2 | 2,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 9,82         | 0,192         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,444        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,90         | 0,1677         |                               | 0,77     | Algorithm converged. | 0,53               | 1,12         | 0,1229       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 2,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 23,42        | 0,139         | Algorithm converged. | -0,194       | 0,472        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,83         | 0,4410         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,55               | 1,30         | 0,3744       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 391      | 86,9 | 317        | 81,1 | 198             | 85,7 | 164        | 82,8 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,39         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,083       | 0,048        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,06         | 0,5976         | 0,1835                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,11         | 0,6036       |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2 | 2,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 9,82         | 0,192         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,444        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,90         | 0,1677         |                               | 0,77     | Algorithm converged. | 0,53               | 1,12         | 0,1229       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 2,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 23,42        | 0,139         | Algorithm converged. | -0,194       | 0,472        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,83         | 0,4410         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,55               | 1,30         | 0,3744       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 185        | 80,1 | 118             | 51,1 | 99         | 83,9 | 0,77                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,39         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,046        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,06         | 0,3711         | 0,1489                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,16         | 0,3876       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 176        | 83,0 | 107             | 46,3 | 83         | 77,6 | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,52         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,148        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,21         | 0,2623         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,05         | 0,2404       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 153        | 86,4 | 88              | 38,1 | 72         | 81,8 | 1,42                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,83         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,141        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,18         | 0,3467         | 0,0614                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,06         | 0,3231       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 104        | 83,2 | 70              | 30,3 | 57         | 81,4 | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,42         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,130        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,17         | 0,7579         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,12         | 0,7551       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 71         | 75,5 | 42              | 18,2 | 38         | 90,5 | 0,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 1,01         | -0,145        | Algorithm converged. | -0,274       | -0,025       | 0,83          | Algorithm converged. | 0,72                           | 0,97         | 0,0193         |                               | 1,20     | Algorithm converged. | 1,03               | 1,39         | 0,0443       |
|       |  | Missing                                  | 47       | 10,4 | 33         | 70,2 | 25              | 10,8 | 15         | 60,0 | 1,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 4,34         | 0,102         | Algorithm converged. | -0,130       | 0,334        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,69         | 0,4054         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,24         | 0,3848       |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 105      | 23,3 | 87         | 82,9 | 53              | 22,9 | 45         | 84,9 | 0,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 2,13         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,141       | 0,100        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,13         | 0,7379         | 0,6315                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,18         | 0,7438       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |                                     | No                | 338      | 75,1 | 274        | 81,1 | 172             | 74,5 | 137        | 79,7 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,73         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,087        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,12         | 0,7060         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7030       |
| 144 Hours | All                                 | n/a               | 443      | 98,4 | 385        | 86,9 | 225             | 97,4 | 187        | 83,1 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,10         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,096        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,12         | 0,2052         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,02         | 0,1865       |
|           | Sex                                 | Male              | 224      | 49,8 | 202        | 90,2 | 119             | 51,5 | 101        | 84,9 | 1,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 3,19         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,128        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,16         | 0,1735         | 0,6634                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,03         | 0,1457       |
|           |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 183        | 83,6 | 106             | 45,9 | 86         | 81,1 | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,16         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,113        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,15         | 0,5957         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,08         | 0,5872       |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 61       | 13,6 | 48         | 78,7 | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 0,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 1,78         | -0,102        | Algorithm converged. | -0,259        | 0,055        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,73                           | 1,07         | 0,2006         | 0,0909                        | 1,13     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,36         | 0,2553       |
|           |                                     | >= 18 years       | 382      | 84,9 | 337        | 88,2 | 198             | 85,7 | 163        | 82,3 | 1,61                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 2,60         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,121        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,15         | 0,0677         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,01         | 0,0510       |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 78       | 17,3 | 63         | 80,8 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,61         | -0,087        | Algorithm converged. | -0,218        | 0,044        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,05         | 0,1918         | 0,0608                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,29         | 0,2365       |
|           |                                     | >= 20 years       | 365      | 81,1 | 322        | 88,2 | 187             | 81,0 | 153        | 81,8 | 1,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 2,71         | 0,064         | Algorithm converged. | 0,000         | 0,128        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,16         | 0,0560         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,00         | 0,0401       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 139      | 30,9 | 116        | 83,5 | 71              | 30,7 | 64         | 90,1 | 0,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 1,36         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,160        | 0,026        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,03         | 0,1570         | 0,0147                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,20         | 0,1912       |
|           |                                     | >= 12             | 304      | 67,6 | 269        | 88,5 | 154             | 66,7 | 123        | 79,9 | 1,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14                     | 3,29         | 0,086         | Algorithm converged. | 0,013         | 0,159        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,21         | 0,0241         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,83               | 0,99         | 0,0132       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 334      | 74,2 | 299        | 89,5 | 171             | 74,0 | 150        | 87,7 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,13         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,09         | 0,5521         | 0,2533                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5421       |
|           |                                     | Rest of the world | 109      | 24,2 | 86         | 78,9 | 54              | 23,4 | 37         | 68,5 | 1,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 3,59         | 0,104         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,249        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,41         | 0,1779         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,07         | 0,1484       |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 367      | 81,6 | 321        | 87,5 | 185             | 80,1 | 157        | 84,9 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,07         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,036        | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,11         | 0,4121         | 0,4207                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3976       |
|           |                                     | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 64         | 84,2 | 40              | 17,3 | 30         | 75,0 | 1,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 4,57         | 0,092         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,249        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,38         | 0,2650         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,09         | 0,2311       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil  |                |                               |               | CMH Test             |   |              |              |               |
|-------|--|-----------------------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------|---|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      |              | Relative Risk   |                |                               |               |                      |   |              |              |               |
|       |  |                                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                           | 7        | 1,6  | 5          | 71,4 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4  | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 10,17        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,473  | 0,473        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,52         | 1,94  | 1,0000         | NE                            | 1,00          | Algorithm converged. | 0,52  | 1,94         | 1,0000       |               |
|       |  | A/H3                              | 384      | 85,3 | 336        | 87,5 | 191             | 82,7 | 162        | 84,8  | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 2,06         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,034  | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,11  | 0,3894         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90  | 1,04         | 0,3740       |               |
|       |  | B                                 | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2  | 3,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,89                     | 12,80        | 0,221         | Algorithm converged. | -0,026  | 0,469        | 1,35          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,96  | 0,1121         |                               | 0,74          | Algorithm converged. | 0,51  | 1,07         | 0,0674       |               |
|       |  | Miscellaneous                     | 18       | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.9781692487 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                |                               |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.9781692487 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,2286        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 391      | 86,9 | 341        | 87,2 | 198             | 85,7 | 167        | 84,3  | 1,27                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,06         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,032  | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,11  | 0,3559         | NE                            | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90  | 1,04         | 0,3400       |               |
|       |  | B                                 | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2  | 3,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,89                     | 12,80        | 0,221         | Algorithm converged. | -0,026  | 0,469        | 1,35          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,96  | 0,1121         |                               | 0,74          | Algorithm converged. | 0,51  | 1,07         | 0,0674       |               |
|       |  | Miscellaneous                     | 18       | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.9781692487 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                |                               |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.9781692487 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,2286        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours               | 231      | 51,3 | 207        | 89,6 | 118             | 51,1 | 99         | 83,9  | 1,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 3,16         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,020  | 0,134        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,17  | 0,1534         | 0,5263                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86  | 1,02         | 0,1251       |               |
|       |  | > 24 to <= 48 hours               | 212      | 47,1 | 178        | 84,0 | 107             | 46,3 | 88         | 82,2  | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,09         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,070  | 0,105        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,13  | 0,7018         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88  | 1,09         | 0,6973       |               |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 177      | 39,3 | 159        | 89,8 | 88              | 38,1 | 74         | 84,1  | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 3,54         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,031  | 0,146        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,18  | 0,2113         | 0,5798                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84  | 1,04         | 0,1777       |               |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |              |                                |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|           |                                     |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 109        | 87,2 | 70              | 30,3 | 57         | 81,4 | 1,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 3,45         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,166        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,22                           | 0,3037         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,06         | 0,2785       |
|           |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 81         | 86,2 | 42              | 18,2 | 37         | 88,1 | 0,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 2,54         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,140       | 0,101        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,12                           | 0,7529         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,17         | 0,7604       |
|           |                                     | Missing                                  | 47       | 10,4 | 36         | 76,6 | 25              | 10,8 | 19         | 76,0 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 3,23         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,201       | 0,213        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,32                           | 0,9550         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,76               | 1,30         | 0,9551       |
|           | Vaccination status                  | Yes                                      | 105      | 23,3 | 94         | 89,5 | 53              | 22,9 | 44         | 83,0 | 1,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 4,52         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,052       | 0,182        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,24                           | 0,2848         | 0,6125                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,81               | 1,06         | 0,2471       |
|           |                                     | No                                       | 338      | 75,1 | 291        | 86,1 | 172             | 74,5 | 143        | 83,1 | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,08         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,097        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,12                           | 0,3909         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,3761       |
| 156 Hours | All                                 | n/a                                      | 443      | 98,4 | 370        | 83,5 | 224             | 97,0 | 181        | 80,8 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,83         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,12                           | 0,3939         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3821       |
|           | Sex                                 | Male                                     | 224      | 49,8 | 186        | 83,0 | 119             | 51,5 | 98         | 82,4 | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,89         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,091        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,12                           | 0,8740         | 0,4983                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,8735       |
|           |                                     | Female                                   | 219      | 48,7 | 184        | 84,0 | 105             | 45,5 | 83         | 79,0 | 1,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,52         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,141        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,19                           | 0,2951         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,05         | 0,2722       |
|           | Age -1                              | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 49         | 80,3 | 27              | 11,7 | 23         | 85,2 | 0,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 2,44         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,216       | 0,118        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,15                           | 0,5659         | 0,3653                        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,30         | 0,5880       |
|           |                                     | >= 18 years                              | 382      | 84,9 | 321        | 84,0 | 197             | 85,3 | 158        | 80,2 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,03         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,14                           | 0,2651         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2486       |
|           | Age -2                              | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 62         | 79,5 | 38              | 16,5 | 31         | 81,6 | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,35         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,173       | 0,131        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,18                           | 0,7871         | 0,5090                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,24         | 0,7917       |
|           |                                     | >= 20 years                              | 365      | 81,1 | 308        | 84,4 | 186             | 80,5 | 150        | 80,6 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,06         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,14                           | 0,2851         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2684       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 139      | 30,9 | 118        | 84,9 | 71              | 30,7 | 62         | 87,3 | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 1,89         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,073        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,09                           | 0,6243         | 0,2371                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,15         | 0,6346       |
|           |                                     | >= 12                                    | 304      | 67,6 | 252        | 82,9 | 153             | 66,2 | 119        | 77,8 | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,25         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,129        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,18                           | 0,2067         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,04         | 0,1871       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |               |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                  |              |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia          | 334      | 74,2 | 288        | 86,2  | 171             | 74,0 | 145        | 84,8 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 1,89         | 0,014         | Algorithm converged.  | -0,051        | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,94                           | 1,10         | 0,6682         | 0,4504                        | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,06         | 0,6634       |
|       |  | Rest of the world   | 109      | 24,2 | 82         | 75,2  | 53              | 22,9 | 36         | 67,9 | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,95         | 0,073         | Algorithm converged.  | -0,076        | 0,223        | 1,11          | Algorithm converged.  | 0,89                           | 1,37         | 0,3497         |                               | 0,90     | Algorithm converged.  | 0,73               | 1,12         | 0,3282       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 367      | 81,6 | 311        | 84,7  | 185             | 80,1 | 150        | 81,1 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 2,06         | 0,037         | Algorithm converged.  | -0,031        | 0,104        | 1,05          | Algorithm converged.  | 0,96                           | 1,13         | 0,2915         | 0,5477                        | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,88               | 1,04         | 0,2744       |
|       |  | >= 80 kg            | 76       | 16,9 | 59         | 77,6  | 39              | 16,9 | 31         | 79,5 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 2,31         | -0,019        | Algorithm converged.  | -0,176        | 0,139        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,80                           | 1,19         | 0,8169         |                               | 1,02     | Algorithm converged.  | 0,84               | 1,25         | 0,8201       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 7        | 1,6  | 7          | 100,0 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,0597       |
|       |  | A/H3                | 384      | 85,3 | 321        | 83,6  | 191             | 82,7 | 160        | 83,8 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62                     | 1,58         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,066        | 0,062        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,92                           | 1,08         | 0,9571         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,08         | 0,9572       |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 26         | 76,5  | 19              | 8,2  | 11         | 57,9 | 2,36                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 7,90         | 0,186         | Algorithm converged.  | -0,078        | 0,450        | 1,32          | Algorithm converged.  | 0,86                           | 2,02         | 0,2008         |                               | 0,76     | Algorithm converged.  | 0,49               | 1,16         | 0,1617       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 16         | 88,9  | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 17,55        | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,265        | 0,329        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,74                           | 1,46         | 0,8357         |                               | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,68               | 1,36         | 0,8299       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 391      | 86,9 | 328        | 83,9  | 198             | 85,7 | 164        | 82,8 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 1,71         | 0,011         | Algorithm converged.  | -0,053        | 0,075        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94                           | 1,09         | 0,7460         | 0,4274                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,07         | 0,7436       |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 26         | 76,5  | 19              | 8,2  | 11         | 57,9 | 2,36                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 7,90         | 0,186         | Algorithm converged.  | -0,078        | 0,450        | 1,32          | Algorithm converged.  | 0,86                           | 2,02         | 0,2008         |                               | 0,76     | Algorithm converged.  | 0,49               | 1,16         | 0,1617       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 16         | 88,9  | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 17,55        | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,265        | 0,329        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,74                           | 1,46         | 0,8357         |                               | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,68               | 1,36         | 0,8299       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 231      | 51,3 | 195        | 84,4  | 117             | 50,6 | 93         | 79,5 | 1,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 2,48         | 0,049         | Algorithm converged.  | -0,038        | 0,136        | 1,06          | Algorithm converged.  | 0,95                           | 1,18         | 0,2725         | 0,4671                        | 0,94     | Algorithm converged.  | 0,85               | 1,05         | 0,2509       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 212      | 47,1 | 175        | 82,5  | 107             | 46,3 | 88         | 82,2 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 1,88         | 0,003         | Algorithm converged.  | -0,086        | 0,092        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,90                           | 1,12         | 0,9464         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,11         | 0,9463       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | Meals before and after dosing       | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 152        | 85,9 | 88              | 38,1 | 70         | 79,5 | 1,56                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 3,05         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,162        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,22         | 0,2173         | 0,1444                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,05         | 0,1889       |
|           |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 112        | 89,6 | 70              | 30,3 | 58         | 82,9 | 1,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 4,15         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,171        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,22         | 0,2094         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,04         | 0,1778       |
|           |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 71         | 75,5 | 42              | 18,2 | 36         | 85,7 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 1,38         | -0,102        | Algorithm converged. | -0,239       | 0,035        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,04         | 0,1419         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,34         | 0,1820       |
|           |                                     | Missing                                  | 47       | 10,4 | 35         | 74,5 | 24              | 10,4 | 17         | 70,8 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 3,60         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,184       | 0,257        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,43         | 0,7490         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,29         | 0,7452       |
|           | Vaccination status                  | Yes                                      | 105      | 23,3 | 92         | 87,6 | 53              | 22,9 | 46         | 86,8 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,88         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,103       | 0,119        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,15         | 0,8839         | 0,6972                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,13         | 0,8831       |
|           |                                     | No                                       | 338      | 75,1 | 278        | 82,2 | 171             | 74,0 | 135        | 78,9 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,96         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,106        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,14         | 0,3823         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,3690       |
| 168 Hours | All                                 | n/a                                      | 443      | 98,4 | 386        | 87,1 | 224             | 97,0 | 189        | 84,4 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,98         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,10         | 0,3450         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3296       |
|           | Sex                                 | Male                                     | 224      | 49,8 | 198        | 88,4 | 119             | 51,5 | 102        | 85,7 | 1,27                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,45         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,102        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,13         | 0,4900         | 0,9459                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,4764       |
|           |                                     | Female                                   | 219      | 48,7 | 188        | 85,8 | 105             | 45,5 | 87         | 82,9 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,37         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,115        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,15         | 0,4973         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,07         | 0,4830       |
|           | Age -1                              | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 49         | 80,3 | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 1,98         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,241       | 0,069        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,08         | 0,2761         | 0,1585                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,33         | 0,3274       |
|           |                                     | >= 18 years                              | 382      | 84,9 | 337        | 88,2 | 197             | 85,3 | 165        | 83,8 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,37         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,13         | 0,1552         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1343       |
|           | Age -2                              | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 63         | 80,8 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,61         | -0,087        | Algorithm converged. | -0,218       | 0,044        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,05         | 0,1918         | 0,0821                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,29         | 0,2365       |
|           |                                     | >= 20 years                              | 365      | 81,1 | 323        | 88,5 | 186             | 80,5 | 155        | 83,3 | 1,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 2,54         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,011       | 0,114        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,14         | 0,1123         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,01         | 0,0914       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 139      | 30,9 | 119        | 85,6 | 71              | 30,7 | 65         | 91,5 | 0,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 1,44         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,146       | 0,028        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,03         | 0,1807         | 0,0326                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,18         | 0,2176       |
|           |                                     | >= 12                                    | 304      | 67,6 | 267        | 87,8 | 153             | 66,2 | 124        | 81,0 | 1,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,87         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,140        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,18         | 0,0712         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0518       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia          | 334      | 74,2 | 299        | 89,5 | 171             | 74,0 | 157        | 91,8  | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 1,46         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,030        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,03                           | 0,3919         | 0,0066                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97               | 1,09         | 0,4107       |
|       |  | Rest of the world   | 109      | 24,2 | 87         | 79,8 | 53              | 22,9 | 32         | 60,4  | 2,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,26                     | 5,34         | 0,194         | Algorithm converged. | 0,043        | 0,346        | 1,32          | Algorithm converged. | 1,04         | 1,68                           | 0,0213         |                               | 0,76          | Algorithm converged. | 0,60               | 0,96         | 0,0088       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 367      | 81,6 | 321        | 87,5 | 185             | 80,1 | 161        | 87,0  | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 1,77         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,063        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08                           | 0,8844         | 0,1146                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,06         | 0,8838       |
|       |  | >= 80 kg            | 76       | 16,9 | 65         | 85,5 | 39              | 16,9 | 28         | 71,8  | 2,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,90                     | 5,98         | 0,137         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,299        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,48                           | 0,1146         |                               | 0,84          | Algorithm converged. | 0,68               | 1,04         | 0,0776       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 7        | 1,6  | 5          | 71,4 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4  | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 10,17        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,473       | 0,473        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,52         | 1,94                           | 1,0000         | NE                            | 1,00          | Algorithm converged. | 0,52               | 1,94         | 1,0000       |
|       |  | A/H3                | 384      | 85,3 | 339        | 88,3 | 191             | 82,7 | 167        | 87,4  | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 1,84         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,065        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,08                           | 0,7712         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,06         | 0,7687       |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 10         | 52,6  | 4,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,19                     | 14,81        | 0,297         | Algorithm converged. | 0,039        | 0,556        | 1,56          | Algorithm converged. | 0,99         | 2,46                           | 0,0533         |                               | 0,64          | Algorithm converged. | 0,41               | 1,01         | 0,0225       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * observations.      |              |                                |                |                               |               | * observations.      |                    |              | 0,1824       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 391      | 86,9 | 344        | 88,0 | 198             | 85,7 | 172        | 86,9  | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 1,85         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,08                           | 0,7033         | NE                            | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6994       |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 10         | 52,6  | 4,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,19                     | 14,81        | 0,297         | Algorithm converged. | 0,039        | 0,556        | 1,56          | Algorithm converged. | 0,99         | 2,46                           | 0,0533         |                               | 0,64          | Algorithm converged. | 0,41               | 1,01         | 0,0225       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * observations.      |              |                                |                |                               |               | * observations.      |                    |              | 0,1824       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 231      | 51,3 | 209        | 90,5 | 117             | 50,6 | 100        | 85,5  | 1,62                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 3,18         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,124        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,15                           | 0,1926         | 0,4418                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,1626       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                          | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test |                      |              |              |               |
|-----------|-------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                               |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |                      |              |               |                    |                      | Relative Risk                  |                |                               |               |          |                      |              |              |               |
|           |                               |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |          | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                               | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 177        | 83,5 | 107             | 46,3 | 89         | 83,2 | 1,02                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55         | 1,91          | 0,003              | Algorithm converged. | -0,084       | 0,090         | 1,00               | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,11           | 0,9436                        |               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90         | 1,11         | 0,9436        |
|           | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 159        | 89,8 | 88              | 38,1 | 75         | 85,2 | 1,53                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 3,29          | 0,046              | Algorithm converged. | -0,040       | 0,133         | 1,05               | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,16           | 0,3031                        | 0,3445        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86         | 1,05         | 0,2731        |
|           |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 107        | 85,6 | 70              | 30,3 | 58         | 82,9 | 1,23                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55         | 2,73          | 0,027              | Algorithm converged. | -0,080       | 0,135         | 1,03               | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,17           | 0,6195                        |               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85         | 1,10         | 0,6115        |
|           |                               | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 82         | 87,2 | 42              | 18,2 | 39         | 92,9 | 0,53                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14         | 1,97          | -0,056             | Algorithm converged. | -0,159       | 0,047         | 0,94               | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,05           | 0,2832                        |               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,95         | 1,19         | 0,3353        |
|           |                               | Missing                                  | 47       | 10,4 | 38         | 80,9 | 24              | 10,4 | 17         | 70,8 | 1,74                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56         | 5,44          | 0,100              | Algorithm converged. | -0,114       | 0,314         | 1,14               | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,53           | 0,3746                        |               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,65         | 1,17         | 0,3427        |
|           | Vaccination status            | Yes                                      | 105      | 23,3 | 96         | 91,4 | 53              | 22,9 | 46         | 86,8 | 1,62                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 4,63          | 0,046              | Algorithm converged. | -0,059       | 0,152         | 1,05               | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,19           | 0,3963                        | 0,7162        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,84         | 1,07         | 0,3633        |
|           |                               | No                                       | 338      | 75,1 | 290        | 85,8 | 171             | 74,0 | 143        | 83,6 | 1,18                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 1,96          | 0,022              | Algorithm converged. | -0,045       | 0,089         | 1,03               | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,11           | 0,5258                        |               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90         | 1,06         | 0,5163        |
| 180 Hours | All                           | n/a                                      | 443      | 98,4 | 366        | 82,6 | 224             | 97,0 | 188        | 83,9 | 0,91                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59         | 1,40          | -0,013             | Algorithm converged. | -0,073       | 0,047         | 0,98               | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,06           | 0,6662                        |               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,95         | 1,09         | 0,6704        |
|           | Sex                           | Male                                     | 224      | 49,8 | 187        | 83,5 | 119             | 51,5 | 102        | 85,7 | 0,84                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 1,57          | -0,022             | Algorithm converged. | -0,102       | 0,057         | 0,97               | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,07           | 0,5809                        | 0,7404        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,93         | 1,13         | 0,5895        |
|           |                               | Female                                   | 219      | 48,7 | 179        | 81,7 | 105             | 45,5 | 86         | 81,9 | 0,99                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54         | 1,81          | -0,002             | Algorithm converged. | -0,091       | 0,088         | 1,00               | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,11           | 0,9704                        |               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90         | 1,12         | 0,9705        |
|           | Age -1                        | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 51         | 83,6 | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 0,64                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16         | 2,53          | -0,053             | Algorithm converged. | -0,203       | 0,098         | 0,94               | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,12           | 0,4891                        | 0,6040        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,89         | 1,26         | 0,5219        |
|           |                               | >= 18 years                              | 382      | 84,9 | 315        | 82,5 | 197             | 85,3 | 164        | 83,2 | 0,95                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 1,49          | -0,008             | Algorithm converged. | -0,072       | 0,057         | 0,99               | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,07           | 0,8108                        |               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09         | 0,8123        |
|           | Age -2                        | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 63         | 80,8 | 38              | 16,5 | 35         | 92,1 | 0,36                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 1,33          | -0,113             | Algorithm converged. | -0,236       | 0,009         | 0,88               | Algorithm converged. | 0,76                           | 1,01           | 0,0714                        | 0,1093        | 1,14     | Algorithm converged. | 0,99         | 1,32         | 0,1151        |
|           |                               | >= 20 years                              | 365      | 81,1 | 303        | 83,0 | 186             | 80,5 | 153        | 82,3 | 1,05                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 1,68          | 0,008              | Algorithm converged. | -0,060       | 0,075         | 1,01               | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,09           | 0,8255                        |               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91         | 1,07         | 0,8244        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                |              | Relative Risk  |                               |               |                      | CMH Test     |              |               |
| Visit | Name                                     | Level               | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (LR) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11               | 139      | 30,9 | 116        | 83,5 | 71              | 30,7 | 59         | 83,1 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 2,20         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,103       | 0,110        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,14         | 0,9482         | 0,7094                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,13         | 0,9481        |
|       |  | >= 12               | 304      | 67,6 | 250        | 82,2 | 153             | 66,2 | 129        | 84,3 | 0,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,46         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,093       | 0,051        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,06         | 0,5699         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,12         | 0,5780        |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia          | 334      | 74,2 | 290        | 86,8 | 171             | 74,0 | 150        | 87,7 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,61         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,052        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,06         | 0,7743         | 0,8759                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08         | 0,7770        |
|       |  | Rest of the world   | 109      | 24,2 | 76         | 69,7 | 53              | 22,9 | 38         | 71,7 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,88         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,169       | 0,129        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,20         | 0,7941         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,27         | 0,7970        |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 367      | 81,6 | 305        | 83,1 | 185             | 80,1 | 156        | 84,3 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,48         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,077       | 0,053        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,06         | 0,7125         | 0,9417                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,7161        |
|       |  | >= 80 kg            | 76       | 16,9 | 61         | 80,3 | 39              | 16,9 | 32         | 82,1 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,40         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,168       | 0,132        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,18         | 0,8148         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,23         | 0,8183        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | 2,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 34,93        | 0,143         | Algorithm converged. | -0,280       | 0,566        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,69                           | 2,10         | 0,5217         | 0,3817                        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,48         | 1,46         | 0,5302        |
|       |  | A/H3                | 384      | 85,3 | 320        | 83,3 | 191             | 82,7 | 165        | 86,4 | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,29         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,092       | 0,031        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,04         | 0,3265         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,11         | 0,3429        |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 27         | 79,4 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2 | 2,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 7,85         | 0,163         | Algorithm converged. | -0,093       | 0,419        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,85         | 0,2421         |                               | 0,80          | Algorithm converged. | 0,54         | 1,17         | 0,2023        |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 4,57         | -0,135        | Algorithm converged. | -0,467       | 0,197        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,28         | 0,4204         |                               | 1,19          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,80         | 0,4871        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 391      | 86,9 | 326        | 83,4 | 198             | 85,7 | 170        | 85,9 | 0,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,34         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,086       | 0,036        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,04         | 0,4231         | 0,2971                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,11         | 0,4354        |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 27         | 79,4 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2 | 2,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 7,85         | 0,163         | Algorithm converged. | -0,093       | 0,419        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,85         | 0,2421         |                               | 0,80          | Algorithm converged. | 0,54         | 1,17         | 0,2023        |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 4,57         | -0,135        | Algorithm converged. | -0,467       | 0,197        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,28         | 0,4204         |                               | 1,19          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,80         | 0,4871        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 231      | 51,3 | 195        | 84,4 | 117             | 50,6 | 96         | 82,1 | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,14         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,107        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,14         | 0,5824         | 0,2061                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,08         | 0,5740        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 212      | 47,1 | 171        | 80,7 | 107             | 46,3 | 92         | 86,0 | 0,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 1,29         | -0,053        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,031        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,04         | 0,2150         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,18         | 0,2390        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                |   |   |              |                      |                      |                      |              |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test             |                      |                      |              |              |
|-----------|-------------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|---|---|---|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                                    |   | Absolute Risk Difference                      |              |                      |                      | Relative Risk        |              |                      |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |                      |                      |                      |              |              |
|           |                                     |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                                    | Convergence Reason                            | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |                      | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | Meals before and after dosing       | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 153        | 86,4 | 88              | 38,1 | 71         | 80,7 | 1,53  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77  | 3,02         | 0,058                | Algorithm converged. | -0,039               | 0,154        | 1,07                 | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,21         | 0,2510         | 0,2957                        | 0,93                 | Algorithm converged. | 0,83                 | 1,05         | 0,2230       |
|           |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 107        | 85,6 | 70              | 30,3 | 63         | 90,0 | 0,66  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26  | 1,67         | -0,044               | Algorithm converged. | -0,137               | 0,049        | 0,95                 | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,06         | 0,3547         |                               | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,95                 | 1,17         | 0,3792       |
|           |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 73         | 77,7 | 42              | 18,2 | 34         | 81,0 | 0,82  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33  | 2,03         | -0,033               | Algorithm converged. | -0,179               | 0,113        | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,15         | 0,6555         |                               | 1,04                 | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,25         | 0,6661       |
|           |                                     | Missing                                  | 47       | 10,4 | 33         | 70,2 | 24              | 10,4 | 20         | 83,3 | 0,47  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14  | 1,63         | -0,131               | Algorithm converged. | -0,330               | 0,067        | 0,84                 | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,09         | 0,1935         |                               | 1,19                 | Algorithm converged. | 0,92                 | 1,54         | 0,2326       |
|           |                                     | Vaccination status                       | Yes      | 105  | 23,3       | 92   | 87,6            | 53   | 22,9       | 46   | 86,8  | 1,08  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40         | 2,88                 | 0,008                | Algorithm converged. | -0,103       | 0,119                | 1,01                 | Algorithm converged.           | 0,89         | 1,15           | 0,8839                        | 0,6642               | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,87         | 1,13         |
|           | No                                  | 338                                      | 75,1     | 274  | 81,1       | 171  | 74,0            | 142  | 83,0       | 0,87 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54  | 1,42  | -0,020       | Algorithm converged. | -0,090               | 0,050                | 0,98         | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,06                           | 0,5792       |                | 1,02                          | Algorithm converged. | 0,94                 | 1,12                 | 0,5862       |              |
| 192 Hours | All                                 | n/a                                      | 443      | 98,4 | 391        | 88,3 | 224             | 97,0 | 187        | 83,5 | 1,49  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94  | 2,35         | 0,048                | Algorithm converged. | -0,009               | 0,105        | 1,06                 | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,13         | 0,1056         |                               | 0,95                 | Algorithm converged. | 0,88                 | 1,01         | 0,0867       |
|           | Sex                                 | Male                                     | 224      | 49,8 | 197        | 87,9 | 119             | 51,5 | 102        | 85,7 | 1,22  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63  | 2,33         | 0,022                | Algorithm converged. | -0,054               | 0,098        | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,12         | 0,5666         | 0,3515                        | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,06         | 0,5568       |
|           | Female                              | 219                                      | 48,7     | 194  | 88,6       | 105  | 45,5            | 85   | 81,0       | 1,83 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96  | 3,47  | 0,076        | Algorithm converged. | -0,010               | 0,162                | 1,09         | Algorithm converged. | 0,99                 | 1,21                           | 0,0903       |                | 0,91                          | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,01                 | 0,0634       |              |
|           | Age -1                              | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 49         | 80,3 | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 0,51  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13  | 1,98         | -0,086               | Algorithm converged. | -0,241               | 0,069        | 0,90                 | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,08         | 0,2761         | 0,1038                        | 1,11                 | Algorithm converged. | 0,92                 | 1,33         | 0,3274       |
|           | >= 18 years                         | 382                                      | 84,9     | 342  | 89,5       | 197  | 85,3            | 163  | 82,7       | 1,78 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,09  | 2,92  | 0,068        | Algorithm converged. | 0,007                | 0,129                | 1,08         | Algorithm converged. | 1,01                 | 1,16                           | 0,0328       |                | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,86                 | 0,99                 | 0,0206       |              |
|           | Age -2                              | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 64         | 82,1 | 38              | 16,5 | 33         | 86,8 | 0,69  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23  | 2,09         | -0,048               | Algorithm converged. | -0,185               | 0,089        | 0,94                 | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,11         | 0,4911         | 0,1609                        | 1,06                 | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,24         | 0,5147       |
|           | >= 20 years                         | 365                                      | 81,1     | 327  | 89,6       | 186  | 80,5            | 154  | 82,8       | 1,79 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,08  | 2,97  | 0,068        | Algorithm converged. | 0,005                | 0,131                | 1,08         | Algorithm converged. | 1,00                 | 1,17                           | 0,0374       |                | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,86                 | 1,00                 | 0,0237       |              |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 139      | 30,9 | 121        | 87,1 | 71              | 30,7 | 61         | 85,9 | 1,10  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48  | 2,53         | 0,011                | Algorithm converged. | -0,087               | 0,110        | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,14         | 0,8214         | 0,3949                        | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,88                 | 1,11         | 0,8194       |
|           | >= 12                               | 304                                      | 67,6     | 270  | 88,8       | 153  | 66,2            | 126  | 82,4       | 1,70 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98  | 2,94  | 0,065        | Algorithm converged. | -0,005               | 0,135                | 1,08         | Algorithm converged. | 0,99                 | 1,17                           | 0,0762       |                | 0,93                          | Algorithm converged. | 0,85                 | 1,01                 | 0,0555       |              |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |               |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                  |              |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia          | 334      | 74,2 | 300        | 89,8 | 171             | 74,0 | 150        | 87,7  | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,20         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,038        | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,96                           | 1,09         | 0,4867         | 0,1173                        | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,04         | 0,4737       |
|       |  | Rest of the world   | 109      | 24,2 | 91         | 83,5 | 53              | 22,9 | 37         | 69,8  | 2,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,01                     | 4,74         | 0,137         | Algorithm converged.  | -0,005        | 0,279        | 1,20          | Algorithm converged.                                | 0,98                           | 1,45         | 0,0733         |                               | 0,84     | Algorithm converged.                                | 0,69               | 1,02         | 0,0456       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 367      | 81,6 | 329        | 89,6 | 185             | 80,1 | 157        | 84,9  | 1,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,91                     | 2,61         | 0,048         | Algorithm converged.  | -0,013        | 0,108        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,98                           | 1,13         | 0,1254         | 0,9711                        | 0,95     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,02         | 0,1025       |
|       |  | >= 80 kg            | 76       | 16,9 | 62         | 81,6 | 39              | 16,9 | 30         | 76,9  | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 3,41         | 0,047         | Algorithm converged.  | -0,112        | 0,205        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,87                           | 1,30         | 0,5693         |                               | 0,94     | Algorithm converged.                                | 0,77               | 1,15         | 0,5563       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1  | 4,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 60,15        | 0,286         | Algorithm converged.  | -0,163        | 0,735        | 1,50          | Algorithm converged.                                | 0,74                           | 3,05         | 0,2625         | NE                            | 0,67     | Algorithm converged.                                | 0,33               | 1,35         | 0,2542       |
|       |  | A/H3                | 384      | 85,3 | 340        | 88,5 | 191             | 82,7 | 163        | 85,3  | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 2,21         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,027        | 0,091        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,97                           | 1,11         | 0,2949         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,03         | 0,2751       |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 10,38        | 0,169         | Algorithm converged.  | -0,072        | 0,409        | 1,25          | Algorithm converged.                                | 0,89                           | 1,74         | 0,1983         |                               | 0,80     | Algorithm converged.                                | 0,57               | 1,12         | 0,1502       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                |              |                |                               |          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,3676       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 391      | 86,9 | 346        | 88,5 | 198             | 85,7 | 167        | 84,3  | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,34         | 0,041         | Algorithm converged.  | -0,018        | 0,101        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,98                           | 1,13         | 0,1780         | NE                            | 0,95     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,02         | 0,1564       |
|       |  | B                   | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 10,38        | 0,169         | Algorithm converged.  | -0,072        | 0,409        | 1,25          | Algorithm converged.                                | 0,89                           | 1,74         | 0,1983         |                               | 0,80     | Algorithm converged.                                | 0,57               | 1,12         | 0,1502       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                |              |                |                               |          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,3676       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 231      | 51,3 | 207        | 89,6 | 117             | 50,6 | 99         | 84,6  | 1,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 3,02         | 0,050         | Algorithm converged.  | -0,026        | 0,126        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,97                           | 1,16         | 0,2059         | 0,9595                        | 0,94     | Algorithm converged.                                | 0,86               | 1,03         | 0,1772       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                          | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |               |                      |              |              |               |
|-----------|-------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                               |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    | Relative Risk        |              |               |                    | Relative Risk                  |              |                |                               |          |               |                      |              |              |               |
|           |                               |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                               | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 184        | 86,8 | 107             | 46,3 | 88         | 82,2 | 1,42                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 2,68          | 0,045              | Algorithm converged. | -0,040       | 0,131         | 1,06               | Algorithm converged.           | 0,95         | 1,17           | 0,3033                        |          | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,05         | 0,2798        |
|           | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 158        | 89,3 | 88              | 38,1 | 77         | 87,5 | 1,19                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54         | 2,62          | 0,018              | Algorithm converged. | -0,065       | 0,100         | 1,02               | Algorithm converged.           | 0,93         | 1,12           | 0,6772                        | 0,7565   | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,08         | 0,6698        |
|           |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 112        | 89,6 | 70              | 30,3 | 58         | 82,9 | 1,78                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 4,15          | 0,067              | Algorithm converged. | -0,036       | 0,171         | 1,08               | Algorithm converged.           | 0,96         | 1,22           | 0,2094                        |          | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,04         | 0,1778        |
|           |                               | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 82         | 87,2 | 42              | 18,2 | 35         | 83,3 | 1,37                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50         | 3,76          | 0,039              | Algorithm converged. | -0,092       | 0,170         | 1,05               | Algorithm converged.           | 0,90         | 1,22           | 0,5650                        |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,12         | 0,5459        |
|           |                               | Missing                                  | 47       | 10,4 | 39         | 83,0 | 24              | 10,4 | 17         | 70,8 | 2,01                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63         | 6,42          | 0,121              | Algorithm converged. | -0,090       | 0,333         | 1,17               | Algorithm converged.           | 0,88         | 1,56           | 0,2807                        |          | 0,85          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,14         | 0,2390        |
|           | Vaccination status            | Yes                                      | 105      | 23,3 | 95         | 90,5 | 53              | 22,9 | 45         | 84,9 | 1,69                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 4,57          | 0,056              | Algorithm converged. | -0,056       | 0,167         | 1,07               | Algorithm converged.           | 0,94         | 1,21           | 0,3357                        | 0,8924   | 0,94          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,07         | 0,2996        |
|           |                               | No                                       | 338      | 75,1 | 296        | 87,6 | 171             | 74,0 | 142        | 83,0 | 1,44                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86         | 2,41          | 0,045              | Algorithm converged. | -0,021       | 0,112         | 1,05               | Algorithm converged.           | 0,97         | 1,14           | 0,1859                        |          | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,03         | 0,1637        |
| 204 Hours | All                           | n/a                                      | 440      | 97,8 | 206        | 46,8 | 223             | 96,5 | 106        | 47,5 | 0,97                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70         | 1,34          | -0,007             | Algorithm converged. | -0,088       | 0,073         | 0,98               | Algorithm converged.           | 0,83         | 1,17           | 0,8613                        |          | 1,02          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,20         | 0,8617        |
|           | Sex                           | Male                                     | 223      | 49,6 | 114        | 51,1 | 119             | 51,5 | 50         | 42,0 | 1,44                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92         | 2,26          | 0,091              | Algorithm converged. | -0,019       | 0,201         | 1,22               | Algorithm converged.           | 0,95         | 1,56           | 0,1197                        | 0,0122   | 0,82          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,05         | 0,1089        |
|           |                               | Female                                   | 217      | 48,2 | 92         | 42,4 | 104             | 45,0 | 56         | 53,8 | 0,63                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39         | 1,01          | -0,114             | Algorithm converged. | -0,231       | 0,002         | 0,79               | Algorithm converged.           | 0,62         | 1,00           | 0,0471                        |          | 1,27          | Algorithm converged. | 1,00         | 1,61         | 0,0545        |
|           | Age -1                        | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 32         | 52,5 | 27              | 11,7 | 11         | 40,7 | 1,61                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 4,02          | 0,117              | Algorithm converged. | -0,107       | 0,341         | 1,29               | Algorithm converged.           | 0,77         | 2,15           | 0,3349                        | 0,2462   | 0,78          | Algorithm converged. | 0,46         | 1,30         | 0,3133        |
|           |                               | >= 18 years                              | 379      | 84,2 | 174        | 45,9 | 196             | 84,8 | 95         | 48,5 | 0,90                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 1,27          | -0,026             | Algorithm converged. | -0,112       | 0,061         | 0,95               | Algorithm converged.           | 0,79         | 1,14           | 0,5571                        |          | 1,06          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,27         | 0,5603        |
|           | Age -2                        | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 40         | 51,3 | 38              | 16,5 | 16         | 42,1 | 1,45                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 3,16          | 0,092              | Algorithm converged. | -0,100       | 0,284         | 1,22               | Algorithm converged.           | 0,79         | 1,87           | 0,3700                        | 0,2692   | 0,82          | Algorithm converged. | 0,53         | 1,26         | 0,3553        |
|           |                               | >= 20 years                              | 362      | 80,4 | 166        | 45,9 | 185             | 80,1 | 90         | 48,6 | 0,89                           |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63         | 1,27          | -0,028             | Algorithm converged. | -0,116       | 0,061         | 0,94               | Algorithm converged.           | 0,78         | 1,13           | 0,5325                        |          | 1,06          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,28         | 0,5362        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11               | 138      | 30,7 | 58         | 42,0 | 71              | 30,7 | 37         | 52,1 | 0,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,18         | -0,101        | Algorithm converged. | -0,243        | 0,042        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,60                           | 1,09         | 0,1556         | 0,1192                        | 1,24     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,67         | 0,1666       |
|       |  | >= 12               | 302      | 67,1 | 148        | 49,0 | 152             | 65,8 | 69         | 45,4 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,71         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,133        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,33         | 0,4726         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,14         | 0,4677       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia          | 333      | 74,0 | 164        | 49,2 | 171             | 74,0 | 80         | 46,8 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,60         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,117        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,28         | 0,6029         | 0,1671                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,15         | 0,6003       |
|       |  | Rest of the world   | 107      | 23,8 | 42         | 39,3 | 52              | 22,5 | 26         | 50,0 | 0,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,26         | -0,107        | Algorithm converged. | -0,272        | 0,057        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,55                           | 1,12         | 0,1874         |                               | 1,27     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,83         | 0,2002       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 364      | 80,9 | 172        | 47,3 | 185             | 80,1 | 85         | 45,9 | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,50         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,101        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,24         | 0,7727         | 0,2785                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,18         | 0,7720       |
|       |  | >= 80 kg            | 76       | 16,9 | 34         | 44,7 | 38              | 16,5 | 21         | 55,3 | 0,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,43         | -0,105        | Algorithm converged. | -0,299        | 0,088        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,55                           | 1,18         | 0,2756         |                               | 1,24     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,81         | 0,2911       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 7        | 1,6  | 3          | 42,9 | 6               | 2,6  | 4          | 66,7 | 0,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 3,61         | -0,238        | Algorithm converged. | -0,764        | 0,288        | 0,64          | Algorithm converged. | 0,23                           | 1,79         | 0,3985         | -                             | 1,56     | Algorithm converged. | 0,56               | 4,34         | 0,4095       |
|       |  | A/H3                | 382      | 84,9 | 183        | 47,9 | 191             | 82,7 | 91         | 47,6 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,43         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,084        | 0,089        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,21         | 0,9529         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,19         | 0,9529       |
|       |  | B                   | 33       | 7,3  | 12         | 36,4 | 19              | 8,2  | 7          | 36,8 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 3,16         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,277        | 0,267        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,47                           | 2,07         | 0,9724         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,48               | 2,13         | 0,9727       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 8          | 44,4 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | 0,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 3,49         | -0,127        | Algorithm converged. | -0,560        | 0,306        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,34                           | 1,77         | 0,5498         |                               | 1,29     | Algorithm converged. | 0,56               | 2,93         | 0,5761       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 389      | 86,4 | 186        | 47,8 | 197             | 85,3 | 95         | 48,2 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,39         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,082        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,18         | 0,9254         | 0,8632                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,21         | 0,9256       |
|       |  | B                   | 33       | 7,3  | 12         | 36,4 | 19              | 8,2  | 7          | 36,8 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 3,16         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,277        | 0,267        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,47                           | 2,07         | 0,9724         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,48               | 2,13         | 0,9727       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 8          | 44,4 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | 0,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 3,49         | -0,127        | Algorithm converged. | -0,560        | 0,306        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,34                           | 1,77         | 0,5498         |                               | 1,29     | Algorithm converged. | 0,56               | 2,93         | 0,5761       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 231      | 51,3 | 114        | 49,4 | 116             | 50,2 | 53         | 45,7 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,81         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,148        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,37         | 0,5248         | 0,2623                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,17         | 0,5203       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 209      | 46,4 | 92         | 44,0 | 107             | 46,3 | 53         | 49,5 | 0,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,28         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,171        | 0,061        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,70                           | 1,14         | 0,3449         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,44         | 0,3527       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | Meals before and after dosing       | Dosing < 2 hours from food intake        | 176      | 39,1 | 83         | 47,2 | 88              | 38,1 | 43         | 48,9 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,56         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,145        | 0,111        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,26         | 0,7927         | 0,6191                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,35         | 0,7942       |
|           |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 54         | 43,2 | 70              | 30,3 | 26         | 37,1 | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,35         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,203        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,68         | 0,4173         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,24         | 0,4106       |
|           |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 93       | 20,7 | 47         | 50,5 | 42              | 18,2 | 23         | 54,8 | 0,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,75         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,224        | 0,139        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,66                           | 1,30         | 0,6441         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,52         | 0,6505       |
|           |                                     | Missing                                  | 46       | 10,2 | 22         | 47,8 | 23              | 10,0 | 14         | 60,9 | 0,59                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 1,63         | -0,130        | Algorithm converged. | -0,377        | 0,116        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,50                           | 1,23         | 0,2887         |                               | 1,27     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,99         | 0,3101       |
|           | Vaccination status                  | Yes                                      | 105      | 23,3 | 51         | 48,6 | 53              | 22,9 | 25         | 47,2 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,05         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,151        | 0,179        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,73                           | 1,46         | 0,8684         | 0,7715                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,37         | 0,8682       |
|           |                                     | No                                       | 335      | 74,4 | 155        | 46,3 | 170             | 73,6 | 81         | 47,6 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,37         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,106        | 0,078        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,18         | 0,7683         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,25         | 0,7695       |
| 216 Hours | All                                 | n/a                                      | 440      | 97,8 | 214        | 48,6 | 223             | 96,5 | 105        | 47,1 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,47         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,096        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,22         | 0,7071         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,15         | 0,7059       |
|           | Sex                                 | Male                                     | 223      | 49,6 | 103        | 46,2 | 119             | 51,5 | 61         | 51,3 | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,27         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,162        | 0,060        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,72                           | 1,13         | 0,3647         | 0,0906                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,39         | 0,3718       |
|           |                                     | Female                                   | 217      | 48,2 | 111        | 51,2 | 104             | 45,0 | 44         | 42,3 | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,29         | 0,088         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,204        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,57         | 0,1514         |                               | 0,83     | Algorithm converged. | 0,64               | 1,07         | 0,1384       |
|           | Age -1                              | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 27         | 44,3 | 27              | 11,7 | 14         | 51,9 | 0,74                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,83         | -0,076        | Algorithm converged. | -0,302        | 0,150        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,54                           | 1,35         | 0,4999         | 0,3976                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,86         | 0,5128       |
|           |                                     | >= 18 years                              | 379      | 84,2 | 187        | 49,3 | 196             | 84,8 | 91         | 46,4 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,59         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,115        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,27         | 0,5118         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,13         | 0,5082       |
|           | Age -2                              | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 35         | 44,9 | 38              | 16,5 | 20         | 52,6 | 0,73                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,59         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,271        | 0,116        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,58                           | 1,26         | 0,4218         | 0,3010                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,73         | 0,4341       |
|           |                                     | >= 20 years                              | 362      | 80,4 | 179        | 49,4 | 185             | 80,1 | 85         | 45,9 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,64         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,123        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,30         | 0,4434         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,12         | 0,4385       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 138      | 30,7 | 68         | 49,3 | 71              | 30,7 | 30         | 42,3 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,36         | 0,070         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,212        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,61         | 0,3469         | 0,3593                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,18         | 0,3365       |
|           |                                     | >= 12                                    | 302      | 67,1 | 146        | 48,3 | 152             | 65,8 | 75         | 49,3 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,42         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,107        | 0,087        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,20         | 0,8404         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,25         | 0,8411       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia                               | 333      | 74,0 | 162        | 48,6 | 171             | 74,0 | 85         | 49,7 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,39         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,103       | 0,082        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,18                           | 0,8213         | 0,2389                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,23         | 0,8220       |
|       |  | Rest of the world                        | 107      | 23,8 | 52         | 48,6 | 52              | 22,5 | 20         | 38,5 | 1,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,97         | 0,101         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,264        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,88                           | 0,2460         |                               | 0,79          | Algorithm converged. | 0,53               | 1,17         | 0,2298       |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 364      | 80,9 | 174        | 47,8 | 185             | 80,1 | 87         | 47,0 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,47         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,096        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,23                           | 0,8638         | 0,6880                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,19         | 0,8636       |
|       |  | >= 80 kg                                 | 76       | 16,9 | 40         | 52,6 | 38              | 16,5 | 18         | 47,4 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,69         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,142       | 0,247        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,65                           | 0,6032         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,60               | 1,34         | 0,5978       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 4          | 57,1 | 6               | 2,6  | 1          | 16,7 | 6,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 91,32        | 0,405         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,877        | 3,43          | Algorithm converged. | 0,51         | 22,94                          | 0,2039         | -                             | 0,29          | Algorithm converged. | 0,04               | 1,95         | 0,1508       |
|       |  | A/H3                                     | 382      | 84,9 | 184        | 48,2 | 191             | 82,7 | 96         | 50,3 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,30         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,108       | 0,066        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,14                           | 0,6342         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,24         | 0,6367       |
|       |  | B  | 33       | 7,3  | 16         | 48,5 | 19              | 8,2  | 6          | 31,6 | 2,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 6,66         | 0,169         | Algorithm converged. | -0,101       | 0,439        | 1,54          | Algorithm converged. | 0,73         | 3,25                           | 0,2622         |                               | 0,65          | Algorithm converged. | 0,31               | 1,38         | 0,2393       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 10         | 55,6 | 7               | 3,0  | 2          | 28,6 | 3,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 20,58        | 0,270         | Algorithm converged. | -0,136       | 0,676        | 1,94          | Algorithm converged. | 0,56         | 6,73                           | 0,2940         |                               | 0,51          | Algorithm converged. | 0,15               | 1,78         | 0,2348       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 389      | 86,4 | 188        | 48,3 | 197             | 85,3 | 97         | 49,2 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,36         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,095       | 0,077        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,17                           | 0,8347         | 0,2367                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,21         | 0,8353       |
|       |  | B  | 33       | 7,3  | 16         | 48,5 | 19              | 8,2  | 6          | 31,6 | 2,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 6,66         | 0,169         | Algorithm converged. | -0,101       | 0,439        | 1,54          | Algorithm converged. | 0,73         | 3,25                           | 0,2622         |                               | 0,65          | Algorithm converged. | 0,31               | 1,38         | 0,2393       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 10         | 55,6 | 7               | 3,0  | 2          | 28,6 | 3,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 20,58        | 0,270         | Algorithm converged. | -0,136       | 0,676        | 1,94          | Algorithm converged. | 0,56         | 6,73                           | 0,2940         |                               | 0,51          | Algorithm converged. | 0,15               | 1,78         | 0,2348       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 112        | 48,5 | 116             | 50,2 | 57         | 49,1 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,52         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,118       | 0,105        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,24                           | 0,9084         | 0,5726                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,81               | 1,27         | 0,9087       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 209      | 46,4 | 102        | 48,8 | 107             | 46,3 | 48         | 44,9 | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,87         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,156        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,40                           | 0,5119         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,71               | 1,18         | 0,5071       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 176      | 39,1 | 86         | 48,9 | 88              | 38,1 | 38         | 43,2 | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,10         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,184        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,50                           | 0,3925         | 0,1658                        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,67               | 1,17         | 0,3841       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 65         | 52,0 | 70              | 30,3 | 43         | 61,4 | 0,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,23         | -0,094        | Algorithm converged. | -0,238       | 0,049        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,66         | 1,09                           | 0,1926         |                               | 1,18          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,52         | 0,2050       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |                                     | Dosing > 4 hours from food intake | 93       | 20,7 | 45         | 48,4 | 42              | 18,2 | 16         | 38,1 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 3,21         | 0,103         | Algorithm converged. | -0,076        | 0,281        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,97         | 0,2856         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,51               | 1,22         | 0,2678       |
|           |                                     | Missing                           | 46       | 10,2 | 18         | 39,1 | 23              | 10,0 | 8          | 34,8 | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 3,42         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,197        | 0,284        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,58                           | 2,19         | 0,7287         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,46               | 1,73         | 0,7273       |
|           | Vaccination status                  | Yes                               | 105      | 23,3 | 48         | 45,7 | 53              | 22,9 | 24         | 45,3 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,98         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,160        | 0,169        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,70                           | 1,45         | 0,9591         | 0,8871                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,42         | 0,9591       |
|           |                                     | No                                | 335      | 74,4 | 166        | 49,6 | 170             | 73,6 | 81         | 47,6 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,56         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,073        | 0,111        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,26         | 0,6875         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,16         | 0,6860       |
| 240 Hours | All                                 | n/a                               | 440      | 97,8 | 405        | 92,0 | 223             | 96,5 | 202        | 90,6 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,12         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,061        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,07         | 0,5338         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,04         | 0,5226       |
|           | Sex                                 | Male                              | 223      | 49,6 | 207        | 92,8 | 119             | 51,5 | 108        | 90,8 | 1,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,94         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,083        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,09         | 0,5157         | 0,8005                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,4998       |
|           |                                     | Female                            | 217      | 48,2 | 198        | 91,2 | 104             | 45,0 | 94         | 90,4 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,48         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,077        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,09         | 0,8047         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,8018       |
|           | Age -1                              | < 18 years                        | 61       | 13,6 | 52         | 85,2 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 2,30         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,206        | 0,059        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,07         | 0,2777         | 0,2003                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,26         | 0,3393       |
|           |                                     | >= 18 years                       | 379      | 84,2 | 353        | 93,1 | 196             | 84,8 | 177        | 90,3 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,71         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,077        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,09         | 0,2567         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,02         | 0,2309       |
|           | Age -2                              | < 20 years                        | 78       | 17,3 | 67         | 85,9 | 38              | 16,5 | 35         | 92,1 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 1,99         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,177        | 0,053        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,06         | 0,2907         | 0,1777                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,22         | 0,3375       |
|           |                                     | >= 20 years                       | 362      | 80,4 | 338        | 93,4 | 185             | 80,1 | 167        | 90,3 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,87         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,019        | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,09         | 0,2263         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,02         | 0,1981       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11                             | 138      | 30,7 | 126        | 91,3 | 71              | 30,7 | 67         | 94,4 | 0,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 2,02         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,102        | 0,041        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,04         | 0,3992         | 0,1694                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,12         | 0,4315       |
|           |                                     | >= 12                             | 302      | 67,1 | 279        | 92,4 | 152             | 65,8 | 135        | 88,8 | 1,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,95         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,094        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,11         | 0,2353         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2061       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia                        | 333      | 74,0 | 318        | 95,5 | 171             | 74,0 | 162        | 94,7 | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,75         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,048        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,05         | 0,7119         | 0,5961                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,03         | 0,7052       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                  |              |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Rest of the world                        | 107      | 23,8 | 87         | 81,3  | 52              | 22,5 | 40         | 76,9  | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,58                     | 2,93         | 0,044         | Algorithm converged.  | -0,092       | 0,180        | 1,06          | Algorithm converged.  | 0,89                           | 1,26         | 0,5332         |                               | 0,95     | Algorithm converged.  | 0,79               | 1,13         | 0,5189       |
|       |      | Body weight < 80 kg                      | 364      | 80,9 | 337        | 92,6  | 185             | 80,1 | 168        | 90,8  | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 2,38         | 0,018         | Algorithm converged.  | -0,032       | 0,067        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,97                           | 1,08         | 0,4854         | 0,7957                        | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,04         | 0,4703       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 76       | 16,9 | 68         | 89,5  | 38              | 16,5 | 34         | 89,5  | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 3,56         | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,120       | 0,120        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,87                           | 1,14         | 1,0000         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,87               | 1,14         | 1,0000       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |       |                 |      |            |       |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,1106       |
|       |      | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 7          | 100,0 | 6               | 2,6  | 4          | 66,7  | *                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45                     | 1,75         | -0,008        | Algorithm converged.  | -0,052       | 0,037        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,95                           | 1,04         | 0,7292         |                               | 1,01     | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,06         | 0,7341       |
|       |      | A/H3                                     | 382      | 84,3 | 353        | 92,4  | 191             | 82,7 | 178        | 93,2  | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 10,04        | 0,164         | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,406        | 1,24          | Algorithm converged.  | 0,88                           | 1,74         | 0,2118         |                               | 0,81     | Algorithm converged.  | 0,58               | 1,13         | 0,1666       |
|       |      | B  | 33       | 7,3  | 28         | 84,8  | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,58                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 10,04        | 0,164         | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,406        | 1,24          | Algorithm converged.  | 0,88                           | 1,74         | 0,2118         |                               | 0,81     | Algorithm converged.  | 0,58               | 1,13         | 0,1666       |
|       |      | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4  | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                |                               |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |          |      |            |       |                 |      |            |       |                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 1,96         | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,044       | 0,047        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,95                           | 1,05         | 0,9451         | NE                            | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,05         | 0,9450       |
|       |      | A  | 389      | 86,4 | 360        | 92,5  | 197             | 85,3 | 182        | 92,4  | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 10,04        | 0,164         | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,406        | 1,24          | Algorithm converged.  | 0,88                           | 1,74         | 0,2118         |                               | 0,81     | Algorithm converged.  | 0,58               | 1,13         | 0,1666       |
|       |      | B  | 33       | 7,3  | 28         | 84,8  | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,58                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 10,04        | 0,164         | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,406        | 1,24          | Algorithm converged.  | 0,88                           | 1,74         | 0,2118         |                               | 0,81     | Algorithm converged.  | 0,58               | 1,13         | 0,1666       |
|       |      | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4  | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                |                               |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |
|       |      | Time to treatment from flu onset         |          |      |            |       |                 |      |            |       |                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 3,40         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,034       | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                           | 1,10         | 0,4032         | 0,6309                        | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,04         | 0,3760       |
|       |      | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 217        | 93,9  | 116             | 50,2 | 106        | 91,4  | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 3,40         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,034       | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                           | 1,10         | 0,4032         | 0,6309                        | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,04         | 0,3760       |

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





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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test  |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |   |              | Relative Risk                  |                |                               |               |   |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 138      | 30,7 | 124        | 89,9 | 70              | 30,3 | 63         | 90,0  | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38                     | 2,56         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,085        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,91         | 1,10                           | 0,9738         | 0,5059                        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,10         | 0,9739       |
|       |  | >= 12             | 301      | 66,9 | 272        | 90,4 | 152             | 65,8 | 132        | 86,8  | 1,42                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,61         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,97         | 1,12                           | 0,2793         |                               | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,03         | 0,2548       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 333      | 74,0 | 311        | 93,4 | 170             | 73,6 | 157        | 92,4  | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57                     | 2,39         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,058        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,96         | 1,07                           | 0,6719         | 0,4012                        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,04         | 0,6647       |
|       |  | Rest of the world | 106      | 23,6 | 85         | 80,2 | 52              | 22,5 | 38         | 73,1  | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 3,24         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,071       | 0,214        | 1,10          | Algorithm converged.  | 0,91         | 1,33                           | 0,3385         |                               | 0,91          | Algorithm converged.  | 0,75               | 1,10         | 0,3133       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 363      | 80,7 | 329        | 90,6 | 184             | 79,7 | 164        | 89,1  | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 2,11         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96         | 1,08                           | 0,5869         | 0,4977                        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,04         | 0,5780       |
|       |  | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 67         | 88,2 | 38              | 16,5 | 31         | 81,6  | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57                     | 4,93         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,209        | 1,08          | Algorithm converged.  | 0,91         | 1,28                           | 0,3771         |                               | 0,93          | Algorithm converged.  | 0,78               | 1,10         | 0,3426       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 6        | 1,3  | 4          | 66,7 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3  | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 6,18         | -0,167        | Algorithm converged. | -0,647       | 0,314        | 0,80          | Algorithm converged.  | 0,41         | 1,56                           | 0,5136         | -                             | 1,25          | Algorithm converged.  | 0,64               | 2,44         | 0,5233       |
|       |  | A/H3              | 382      | 84,9 | 348        | 91,1 | 190             | 82,3 | 168        | 88,4  | 1,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 2,36         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,080        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97         | 1,09                           | 0,3317         |                               | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,03         | 0,3104       |
|       |  | B                 | 33       | 7,3  | 27         | 81,8 | 19              | 8,2  | 15         | 78,9  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 4,93         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,197       | 0,254        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,78         | 1,37                           | 0,8043         |                               | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,73               | 1,28         | 0,8022       |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                                |                |                               |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 388      | 86,2 | 352        | 90,7 | 196             | 84,8 | 173        | 88,3  | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 2,26         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,078        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97         | 1,09                           | 0,3711         | NE                            | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3527       |
|       |  | B                 | 33       | 7,3  | 27         | 81,8 | 19              | 8,2  | 15         | 78,9  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 4,93         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,197       | 0,254        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,78         | 1,37                           | 0,8043         |                               | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,73               | 1,28         | 0,8022       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |   |              |              |               |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|---|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |   |              |              |               |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 18 years       | 378      | 84,0 | 342        | 90,5  | 195             | 84,4 | 174        | 89,2 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 2,02         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,040        | 0,065        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,08         | 0,6436         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93  | 1,05         | 0,6373       |               |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 78       | 17,3 | 67         | 85,9  | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 0,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 2,42         | -0,036        | Algorithm converged.  | -0,160        | 0,089        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,11         | 0,5717         | 0,5040                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,90  | 1,20         | 0,5917       |               |
|       |  | >= 20 years       | 361      | 80,2 | 328        | 90,9  | 184             | 79,7 | 165        | 89,7 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 2,07         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,041        | 0,065        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,07         | 0,6625         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93  | 1,05         | 0,6564       |               |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 138      | 30,7 | 123        | 89,1  | 70              | 30,3 | 66         | 94,3 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 1,56         | -0,052        | Algorithm converged.  | -0,127        | 0,024        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,03         | 0,1788         | 0,1173                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,97  | 1,15         | 0,2238       |               |
|       |  | >= 12             | 301      | 66,9 | 272        | 90,4  | 152             | 65,8 | 133        | 87,5 | 1,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 2,48         | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,034        | 0,091        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,11         | 0,3704         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90  | 1,04         | 0,3500       |               |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 333      | 74,0 | 310        | 93,1  | 170             | 73,6 | 161        | 94,7 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 1,67         | -0,016        | Algorithm converged.  | -0,059        | 0,027        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,03         | 0,4646         | 0,2489                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,97  | 1,07         | 0,4837       |               |
|       |  | Rest of the world | 106      | 23,6 | 85         | 80,2  | 52              | 22,5 | 38         | 73,1 | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 3,24         | 0,071         | Algorithm converged.  | -0,071        | 0,214        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,33         | 0,3385         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,75  | 1,10         | 0,3133       |               |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 363      | 80,7 | 330        | 90,9  | 184             | 79,7 | 167        | 90,8 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55                     | 1,88         | 0,001         | Algorithm converged.  | -0,050        | 0,053        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,06         | 0,9548         | 0,8757                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94  | 1,06         | 0,9547       |               |
|       |  | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 65         | 85,5  | 38              | 16,5 | 32         | 84,2 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38                     | 3,27         | 0,013         | Algorithm converged.  | -0,127        | 0,154        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,20         | 0,8546         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,83  | 1,16         | 0,8531       |               |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 6        | 1,3  | 6          | 100,0 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |              |               |                      |                                |              |                | NE                            |          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,3173        |
|       |  | A/H3              | 382      | 84,9 | 349        | 91,4  | 190             | 82,3 | 174        | 91,6 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 1,82         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,051        | 0,046        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,05         | 0,9299         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,95  | 1,06         | 0,9302       |               |
|       |  | B                 | 33       | 7,3  | 27         | 81,8  | 19              | 8,2  | 13         | 68,4 | 2,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 7,70         | 0,134         | Algorithm converged.  | -0,113        | 0,381        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,69         | 0,3100         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,59  | 1,18         | 0,2742       |               |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 312 Hours | All                                      | n/a               | 436      | 96,9 | 397        | 91,1 | 221             | 95,7 | 197        | 89,1 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,12         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,068        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,08         | 0,4457         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,03         | 0,4313       |
|           | Sex                                      | Male              | 220      | 48,9 | 203        | 92,3 | 118             | 51,1 | 106        | 89,8 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,94         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,10         | 0,4637         | 0,8535                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,4454       |
|           |  | Female            | 216      | 48,0 | 194        | 89,8 | 103             | 44,6 | 91         | 88,3 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,45         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,089        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,10         | 0,6986         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,6922       |
|           | Age -1                                   | < 18 years        | 61       | 13,6 | 56         | 91,8 | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 1,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 6,33         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,108        | 0,166        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,20         | 0,6794         | 0,8773                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,13         | 0,6628       |
|           |  | >= 18 years       | 375      | 83,3 | 341        | 90,9 | 194             | 84,0 | 173        | 89,2 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,16         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,070        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,08         | 0,5132         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,5015       |
|           | Age -2                                   | < 20 years        | 78       | 17,3 | 71         | 91,0 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 4,36         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,101        | 0,132        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,16         | 0,7945         | 0,9465                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,12         | 0,7898       |
|           |  | >= 20 years       | 358      | 79,6 | 326        | 91,1 | 183             | 79,2 | 163        | 89,1 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,25         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,09         | 0,4721         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4578       |
|           | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 138      | 30,7 | 123        | 89,1 | 70              | 30,3 | 62         | 88,6 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,63         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,085        | 0,096        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,11         | 0,9041         | 0,7269                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9035       |
|           |  | >= 12             | 298      | 66,2 | 274        | 91,9 | 151             | 65,4 | 135        | 89,4 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,63         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,083        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,10         | 0,3933         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3722       |
|           | Geographic region                        | Japan/Asia        | 331      | 73,6 | 312        | 94,3 | 169             | 73,2 | 158        | 93,5 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,46         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,037        | 0,053        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,06         | 0,7373         | 0,4653                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,04         | 0,7323       |
|           |  | Rest of the world | 105      | 23,3 | 85         | 81,0 | 52              | 22,5 | 39         | 75,0 | 1,42                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 3,14         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,080        | 0,199        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,30         | 0,4116         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,11         | 0,3905       |
|           | Body weight                              | < 80 kg           | 361      | 80,2 | 328        | 90,9 | 183             | 79,2 | 163        | 89,1 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,19         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,036        | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,08         | 0,5189         | 0,9114                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,5069       |
|           |  | >= 80 kg          | 75       | 16,7 | 69         | 92,0 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 5,12         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,090        | 0,141        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,17         | 0,6695         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,11         | 0,6565       |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 6        | 1,3  | 4          | 66,7 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3 | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 6,18         | -0,167        | Algorithm converged. | -0,647        | 0,314        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,41                           | 1,56         | 0,5136         | -                             | 1,25     | Algorithm converged. | 0,64               | 2,44         | 0,5233       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test  |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   |              | Relative Risk                  |                |                               |               |   |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk |   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | A/H3                                     | 380      | 84,4 | 349        | 91,8 | 189             | 81,8 | 169        | 89,4  | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 2,41         | 0,024         | Algorithm converged.  | -0,028       | 0,076        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97         | 1,09                           | 0,3617         |                               | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3408       |
|       |  | B  | 32       | 7,1  | 27         | 84,4 | 19              | 8,2  | 16         | 84,2  | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 4,81         | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,205       | 0,208        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,78         | 1,28                           | 0,9876         |                               | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,78               | 1,28         | 0,9877       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                                |                |                               |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 386      | 85,8 | 353        | 91,5 | 195             | 84,4 | 174        | 89,2  | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 2,30         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,029       | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,97         | 1,09                           | 0,4023         | NE                            | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3846       |
|       |  | B  | 32       | 7,1  | 27         | 84,4 | 19              | 8,2  | 16         | 84,2  | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 4,81         | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,205       | 0,208        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,78         | 1,28                           | 0,9876         |                               | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,78               | 1,28         | 0,9877       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |                                |                |                               |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 230      | 51,1 | 217        | 94,3 | 115             | 49,8 | 104        | 90,4  | 1,77                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 4,07         | 0,039         | Algorithm converged.  | -0,022       | 0,101        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,98         | 1,12                           | 0,2176         | 0,4151                        | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,03         | 0,1787       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 206      | 45,8 | 180        | 87,4 | 106             | 45,9 | 93         | 87,7  | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48                     | 1,97         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,081       | 0,074        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,91         | 1,09                           | 0,9277         |                               | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,10         | 0,9281       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 175      | 38,9 | 159        | 90,9 | 87              | 37,7 | 78         | 89,7  | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 2,71         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,065       | 0,089        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,93         | 1,10                           | 0,7600         | 0,9145                        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,07         | 0,7556       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 124      | 27,6 | 114        | 91,9 | 69              | 29,9 | 61         | 88,4  | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 3,99         | 0,035         | Algorithm converged.  | -0,054       | 0,125        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,94         | 1,15                           | 0,4433         |                               | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,87               | 1,06         | 0,4202       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 92       | 20,4 | 82         | 89,1 | 42              | 18,2 | 37         | 88,1  | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 3,47         | 0,010         | Algorithm converged.  | -0,106       | 0,127        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,89         | 1,15                           | 0,8624         |                               | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,87               | 1,13         | 0,8606       |
|       |  | Missing                                  | 45       | 10,0 | 42         | 93,3 | 23              | 10,0 | 21         | 91,3  | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 8,60         | 0,020         | Algorithm converged.  | -0,116       | 0,157        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,88         | 1,19                           | 0,7715         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,84               | 1,13         | 0,7634       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | Vaccination status                  | Yes               | 105      | 23,3 | 99         | 94,3 | 52              | 22,5 | 49         | 94,2 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 4,21         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,078        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,09         | 0,9889         | 0,6229                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,08         | 0,9889       |
|           |                                     | No                | 331      | 73,6 | 298        | 90,0 | 169             | 73,2 | 148        | 87,6 | 1,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,29         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,10         | 0,4195         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,4030       |
| 336 Hours | All                                 | n/a               | 427      | 94,9 | 365        | 85,5 | 218             | 94,4 | 186        | 85,3 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,61         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,07         | 0,9569         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,9569       |
|           | Sex                                 | Male              | 213      | 47,3 | 180        | 84,5 | 115             | 49,8 | 98         | 85,2 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,79         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,088        | 0,074        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,09         | 0,8635         | 0,7701                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8646       |
|           |                                     | Female            | 214      | 47,6 | 185        | 86,4 | 103             | 44,6 | 88         | 85,4 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,13         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,092        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,11         | 0,8096         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,09         | 0,8075       |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 60       | 13,3 | 51         | 85,0 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 2,26         | -0,076        | Algorithm converged. | -0,210        | 0,058        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,07         | 0,2655         | 0,2701                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,27         | 0,3270       |
|           |                                     | >= 18 years       | 367      | 81,6 | 314        | 85,6 | 191             | 82,7 | 161        | 84,3 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,80         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,09         | 0,6941         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6905       |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 77       | 17,1 | 65         | 84,4 | 38              | 16,5 | 35         | 92,1 | 0,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 1,76         | -0,077        | Algorithm converged. | -0,195        | 0,041        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,05         | 0,2012         | 0,1872                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,25         | 0,2515       |
|           |                                     | >= 20 years       | 350      | 77,8 | 300        | 85,7 | 180             | 77,9 | 151        | 83,9 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,90         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,083        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,10         | 0,5837         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,5767       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 134      | 29,8 | 112        | 83,6 | 70              | 30,3 | 61         | 87,1 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,73         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,136        | 0,065        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,08         | 0,4852         | 0,3896                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,17         | 0,5023       |
|           |                                     | >= 12             | 293      | 65,1 | 253        | 86,3 | 148             | 64,1 | 125        | 84,5 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,03         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,089        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,11         | 0,6004         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5929       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 323      | 71,8 | 282        | 87,3 | 166             | 71,9 | 145        | 87,3 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,75         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,062        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,07         | 0,9892         | 0,8933                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,9892       |
|           |                                     | Rest of the world | 104      | 23,1 | 83         | 79,8 | 52              | 22,5 | 41         | 78,8 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,41         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,126        | 0,145        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,20         | 0,8894         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,17         | 0,8888       |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 353      | 78,4 | 299        | 84,7 | 181             | 78,4 | 155        | 85,6 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,54         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,073        | 0,054        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,07         | 0,7727         | 0,4017                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,7752       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (LR) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 74       | 16,4 | 66         | 89,2 | 37              | 16,0 | 31         | 83,8  | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51                     | 5,00         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,084        | 0,192        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,25         | 0,4506         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,11         | 0,4208       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 5        | 1,1  | 4          | 80,0 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3  | 0,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 17,20        | -0,033        | Algorithm converged. | -0,494        | 0,427        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,55                           | 1,69         | 0,8875         | -                             | 1,04     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,83         | 0,8918       |
|       |  | A/H3                                     | 374      | 83,1 | 324        | 86,6 | 186             | 80,5 | 158        | 84,9  | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,89         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,079        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,10         | 0,5951         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5879       |
|       |  | B  | 31       | 6,9  | 23         | 74,2 | 19              | 8,2  | 16         | 84,2  | 0,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 2,35         | -0,100        | Algorithm converged. | -0,325        | 0,125        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,66                           | 1,17         | 0,3832         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,51         | 0,4113       |
|       |  | Miscellaneous                            | 17       | 3,8  | 14         | 82,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |               |              |               | * observations.      |                                |              |                |                               |          | * observations.      |                    |              | 0,2448       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 379      | 84,2 | 328        | 86,5 | 192             | 83,1 | 163        | 84,9  | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,87         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,10         | 0,5991         | NE                            | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5924       |
|       |  | B  | 31       | 6,9  | 23         | 74,2 | 19              | 8,2  | 16         | 84,2  | 0,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 2,35         | -0,100        | Algorithm converged. | -0,325        | 0,125        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,66                           | 1,17         | 0,3832         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,51         | 0,4113       |
|       |  | Miscellaneous                            | 17       | 3,8  | 14         | 82,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |               |              |               | * observations.      |                                |              |                |                               |          | * observations.      |                    |              | 0,2448       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 225      | 50,0 | 197        | 87,6 | 113             | 48,9 | 100        | 88,5  | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45                     | 1,84         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,082        | 0,064        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,07         | 0,8003         | 0,7094                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,8031       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 202      | 44,9 | 168        | 83,2 | 105             | 45,5 | 86         | 81,9  | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 2,03         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,103        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,13         | 0,7835         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,7814       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 169      | 37,6 | 141        | 83,4 | 85              | 36,8 | 73         | 85,9  | 0,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 1,72         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,117        | 0,068        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,08         | 0,6037         | 0,7307                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,15         | 0,6136       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 122      | 27,1 | 106        | 86,9 | 69              | 29,9 | 58         | 84,1  | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55                     | 2,89         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,133        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,17         | 0,6003         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,09         | 0,5910       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name | Level                             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|------|-----------------------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |      |                                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |      |                                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |      | Dosing > 4 hours from food intake | 91       | 20,2 | 78         | 85,7 | 41              | 17,7 | 36         | 87,8  | 0,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 2,51         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,144       | 0,102        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,12         | 0,7387         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,18         | 0,7470       |
|           |      | Missing                           | 45       | 10,0 | 40         | 88,9 | 23              | 10,0 | 19         | 82,6  | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41                     | 6,99         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,117       | 0,243        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,33         | 0,5023         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,15         | 0,4730       |
|           |      | Vaccination status                |          |      |            |      |                 |      |            |       |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |      | Yes                               | 104      | 23,1 | 89         | 85,6 | 52              | 22,5 | 48         | 92,3  | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 1,57         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,166       | 0,032        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,04         | 0,1823         | 0,1560                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,21         | 0,2271       |
|           |      | No                                | 323      | 71,8 | 276        | 85,4 | 166             | 71,9 | 138        | 83,1  | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 1,99         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,12         | 0,5111         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5013       |
| 528 Hours | All  | n/a                               | 316      | 70,2 | 311        | 98,4 | 159             | 68,8 | 156        | 98,1  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 5,07         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,028        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,03         | 0,8131         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,02         | 0,8079       |
|           |      | Sex                               |          |      |            |      |                 |      |            |       |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |      | Male                              | 160      | 35,6 | 159        | 99,4 | 79              | 34,2 | 79         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               | NE       |                      |                    |              | 0,4823       |
|           |      | Female                            | 156      | 34,7 | 152        | 97,4 | 80              | 34,6 | 77         | 96,3  | 1,48                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 6,78         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,060        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,06         | 0,6325         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,04         | 0,6120       |
|           |      | Age -1                            |          |      |            |      |                 |      |            |       |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |      | < 18 years                        | 45       | 10,0 | 43         | 95,6 | 21              | 9,1  | 21         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               | NE       |                      |                    |              | 0,3303       |
|           |      | >= 18 years                       | 271      | 60,2 | 268        | 98,9 | 138             | 59,7 | 135        | 97,8  | 1,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 9,97         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,038        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,04         | 0,4457         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,02         | 0,3967       |

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





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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                    |         | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test           |   |              |               |        |
|-------|--------------------|---------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |                    |         | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                      | Relative Risk                                       |                                |                |                               | CMH Test      |                    |   |              |               |        |
| Visit | Name               | Level   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |                    | Missing | 26       | 5,8  | 25         | 96,2 | 16              | 6,9  | 15         | 93,8  | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 28,66        | 0,024         | Algorithm converged.  | -0,116       | 0,164        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,88  | 1,19                           | 0,7375         |                               |               | 0,97               | Algorithm converged.                                | 0,84         | 1,13          | 0,7256 |
|       | Vaccination status | Yes     | 73       | 16,2 | 72         | 98,6 | 36              | 15,6 | 36         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                |                |                               | NE            | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,4825 |
|       |                    | No      | 243      | 54,0 | 239        | 98,4 | 123             | 53,2 | 120        | 97,6  | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33                     | 6,78         | 0,008         | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,040        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,98  | 1,04                           | 0,6236         |                               |               | 0,99               | Algorithm converged.                                | 0,96         | 1,02          | 0,6014 |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |       |            |     | Placebo (N=231) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |               |                    |              |               |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |              |               |    |    |    |    |
|----------|--|--|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|----|----|----|
|          |  |  | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |    |    |    |    |
|          |  |  | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |    |    |    |
| Baseline | All                                      | n/a                                      | 450      | 100,0 | 0          | 0,0 | 231             | 100,0 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Sex                                      | Male                                     | 230      | 51,1  | 0          | 0,0 | 120             | 51,9  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          |  | Female                                   | 220      | 48,9  | 0          | 0,0 | 111             | 48,1  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Age -1                                   | < 18 years                               | 62       | 13,8  | 0          | 0,0 | 27              | 11,7  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          |  | >= 18 years                              | 388      | 86,2  | 0          | 0,0 | 204             | 88,3  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Age -2                                   | < 20 years                               | 79       | 17,6  | 0          | 0,0 | 38              | 16,5  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          |  | >= 20 years                              | 371      | 82,4  | 0          | 0,0 | 193             | 83,5  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Composite symptom score at baseline      | <= 11                                    | 142      | 31,6  | 0          | 0,0 | 72              | 31,2  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          |  | >= 12                                    | 308      | 68,4  | 0          | 0,0 | 159             | 68,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Geographic region                        | Japan/Asia                               | 340      | 75,6  | 0          | 0,0 | 175             | 75,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          |  | Rest of the world                        | 110      | 24,4  | 0          | 0,0 | 56              | 24,2  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Body weight                              | < 80 kg                                  | 372      | 82,7  | 0          | 0,0 | 190             | 82,3  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          |  | >= 80 kg                                 | 78       | 17,3  | 0          | 0,0 | 41              | 17,7  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6   | 0          | 0,0 | 7               | 3,0   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          |  | A/H3                                     | 388      | 86,2  | 0          | 0,0 | 196             | 84,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | B  | 37       | 8,2   | 0          | 0,0 | 20              | 8,7   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE |    |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 395      | 87,8  | 0          | 0,0 | 203             | 87,9  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | B  | 37       | 8,2   | 0          | 0,0 | 20              | 8,7   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0   | 0          | 0,0 | 8               | 3,5   | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 235      | 52,2  | 0          | 0,0 | 121             | 52,4  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | > 24 to <= 48 hours                      | 215      | 47,8  | 0          | 0,0 | 110             | 47,6  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 180      | 40,0  | 0          | 0,0 | 90              | 39,0  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8  | 0          | 0,0 | 70              | 30,3  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 95       | 21,1  | 0          | 0,0 | 43              | 18,6  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | Missing                                  | 50       | 11,1  | 0          | 0,0 | 28              | 12,1  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          | Vaccination status                       | Yes                                      | 107      | 23,8  | 0          | 0,0 | 55              | 23,8  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |
|          |  | No                                       | 343      | 76,2  | 0          | 0,0 | 176             | 76,2  | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE | NE | NE |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |       |            |      | Placebo (N=231) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|-------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |                                     |                   | Patients |       | with Event |      | Patients        |       | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |                                     |                   | n        | %     | n          | %    | n               | %     | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 12 Hours | All                                 | n/a               | 450      | 100,0 | 173        | 38,4 | 231             | 100,0 | 84         | 36,4 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,52         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,097        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,30         | 0,5980         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,16         | 0,5961       |
|          | Sex                                 | Male              | 230      | 51,1  | 96         | 41,7 | 120             | 51,9  | 44         | 36,7 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,95         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,158        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,51         | 0,3651         | 0,4543                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,16         | 0,3585       |
|          |                                     | Female            | 220      | 48,9  | 77         | 35,0 | 111             | 48,1  | 40         | 36,0 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,54         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,120       | 0,099        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,32         | 0,8520         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,40         | 0,8525       |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8  | 28         | 45,2 | 27              | 11,7  | 13         | 48,1 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,19         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,255       | 0,196        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,58                           | 1,51         | 0,7929         | 0,6221                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,72         | 0,7961       |
|          |                                     | >= 18 years       | 388      | 86,2  | 145        | 37,4 | 204             | 88,3  | 71         | 34,8 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,59         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,107        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,35         | 0,5402         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,17         | 0,5378       |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6  | 36         | 45,6 | 38              | 16,5  | 16         | 42,1 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,52         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,157       | 0,226        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,69                           | 1,69         | 0,7270         | 0,8998                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,44         | 0,7251       |
|          |                                     | >= 20 years       | 371      | 82,4  | 137        | 36,9 | 193             | 83,5  | 68         | 35,2 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,55         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,100        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,32         | 0,6928         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,20         | 0,6917       |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 142      | 31,6  | 50         | 35,2 | 72              | 31,2  | 26         | 36,1 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,74         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,145       | 0,127        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,67                           | 1,43         | 0,8964         | 0,6181                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,50         | 0,8968       |
|          |                                     | >= 12             | 308      | 68,4  | 123        | 39,9 | 159             | 68,8  | 58         | 36,5 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,72         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,127        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,40         | 0,4718         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,17         | 0,4679       |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 340      | 75,6  | 136        | 40,0 | 175             | 75,8  | 70         | 40,0 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,45         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,089       | 0,089        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,25         | 1,0000         | 0,2949                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,25         | 1,0000       |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4  | 37         | 33,6 | 56              | 24,2  | 14         | 25,0 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 3,13         | 0,086         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,230        | 1,35          | Algorithm converged. | 0,80                           | 2,27         | 0,2671         |                               | 0,74     | Algorithm converged. | 0,44               | 1,26         | 0,2556       |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 372      | 82,7  | 147        | 39,5 | 190             | 82,3  | 70         | 36,8 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,61         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,111        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,34         | 0,5410         | 0,7495                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,17         | 0,5383       |
|          |                                     | >= 80 kg          | 78       | 17,3  | 26         | 33,3 | 41              | 17,7  | 14         | 34,1 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,14         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,187       | 0,171        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,58                           | 1,66         | 0,9288         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,74         | 0,9292       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |       |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |                                     |                   | Patients |       | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                | Relative Risk |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |                                     |                   | n        | %     | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 107      | 23,8  | 40         | 37,4 | 55              | 23,8 | 16         | 29,1 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,93         | 0,083         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,234        | 1,29          | Algorithm converged. | 0,80                           | 2,08          | 0,3058         | 0,3524                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,26         | 0,2948       |
|          |                                     | No                | 343      | 76,2  | 133        | 38,8 | 176             | 76,2 | 68         | 38,6 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,46         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,090        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,26          | 0,9754         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,25         | 0,9754       |
| 24 Hours | All                                 | n/a               | 450      | 100,0 | 331        | 73,6 | 230             | 99,6 | 146        | 63,5 | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14                     | 2,25         | 0,101         | Algorithm converged. | 0,026        | 0,175        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,30          | 0,0103         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,77               | 0,97         | 0,0066       |
|          | Sex                                 | Male              | 230      | 51,1  | 174        | 75,7 | 120             | 51,9 | 82         | 68,3 | 1,44                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,35         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,173        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,28          | 0,1607         | 0,3773                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,04         | 0,1431       |
|          |                                     | Female            | 220      | 48,9  | 157        | 71,4 | 110             | 47,6 | 64         | 58,2 | 1,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,11                     | 2,89         | 0,132         | Algorithm converged. | 0,022        | 0,242        | 1,23          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,47          | 0,0255         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,68               | 0,98         | 0,0166       |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8  | 44         | 71,0 | 27              | 11,7 | 18         | 66,7 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 3,22         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,168       | 0,254        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,45          | 0,6932         | 0,5789                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,6866       |
|          |                                     | >= 18 years       | 388      | 86,2  | 287        | 74,0 | 203             | 87,9 | 128        | 63,1 | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,16                     | 2,40         | 0,109         | Algorithm converged. | 0,030        | 0,189        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,32          | 0,0095         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,76               | 0,96         | 0,0059       |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6  | 57         | 72,2 | 38              | 16,5 | 26         | 68,4 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,78         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,140       | 0,215        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,36          | 0,6841         | 0,4461                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,22         | 0,6786       |
|          |                                     | >= 20 years       | 371      | 82,4  | 274        | 73,9 | 192             | 83,1 | 120        | 62,5 | 1,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,17                     | 2,46         | 0,114         | Algorithm converged. | 0,032        | 0,195        | 1,18          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,34          | 0,0090         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,75               | 0,96         | 0,0054       |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 142      | 31,6  | 102        | 71,8 | 72              | 31,2 | 46         | 63,9 | 1,44                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,64         | 0,079         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,213        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,38          | 0,2554         | 0,7252                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,09         | 0,2357       |
|          |                                     | >= 12             | 308      | 68,4  | 229        | 74,4 | 158             | 68,4 | 100        | 63,3 | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,11                     | 2,54         | 0,111         | Algorithm converged. | 0,021        | 0,200        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,35          | 0,0200         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,74               | 0,97         | 0,0132       |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 340      | 75,6  | 266        | 78,2 | 174             | 75,3 | 115        | 66,1 | 1,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,23                     | 2,77         | 0,121         | Algorithm converged. | 0,039        | 0,204        | 1,18          | Algorithm converged. | 1,05                           | 1,34          | 0,0060         | 0,5154                        | 0,84     | Algorithm converged. | 0,75               | 0,95         | 0,0030       |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4  | 65         | 59,1 | 56              | 24,2 | 31         | 55,4 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,23         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,122       | 0,197        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,42          | 0,6500         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,24         | 0,6461       |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 372      | 82,7  | 278        | 74,7 | 189             | 81,8 | 122        | 64,6 | 1,62                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,11                     | 2,37         | 0,102         | Algorithm converged. | 0,021        | 0,183        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,31          | 0,0177         | 0,9872                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,77               | 0,97         | 0,0118       |

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



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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg            | 78       | 17,3 | 53         | 67,9 | 41              | 17,7 | 24         | 58,5  | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 3,28         | 0,094         | Algorithm converged. | -0,089       | 0,277        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,57         | 0,3289         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,64               | 1,16         | 0,3093       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 7        | 1,6  | 4          | 57,1 | 7               | 3,0  | 2          | 28,6  | 3,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 30,70        | 0,286         | Algorithm converged. | -0,211       | 0,782        | 2,00          | Algorithm converged. | 0,53                           | 7,60         | 0,3090         | -                             | 0,50     | Algorithm converged. | 0,13               | 1,90         | 0,2980       |
|       |  | A/H3                | 388      | 86,2 | 293        | 75,5 | 195             | 84,4 | 126        | 64,6  | 1,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,16                     | 2,45         | 0,109         | Algorithm converged. | 0,029        | 0,189        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,32         | 0,0098         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,76               | 0,96         | 0,0058       |
|       |  | B                   | 37       | 8,2  | 20         | 54,1 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0  | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 3,50         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,231       | 0,312        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,84         | 0,7729         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,57         | 0,7718       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * questionable.      |                                |              |                |                               |          | * questionable.      |                    |              | 0,1552       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 395      | 87,8 | 297        | 75,2 | 202             | 87,4 | 128        | 63,4  | 1,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,21                     | 2,53         | 0,118         | Algorithm converged. | 0,039        | 0,197        | 1,19          | Algorithm converged. | 1,05                           | 1,34         | 0,0049         | NE                            | 0,84     | Algorithm converged. | 0,75               | 0,95         | 0,0026       |
|       |  | B                   | 37       | 8,2  | 20         | 54,1 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0  | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 3,50         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,231       | 0,312        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,84         | 0,7729         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,57         | 0,7718       |
|       |  | Miscellaneous       | 18       | 4,0  | 14         | 77,8 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * questionable.      |                                |              |                |                               |          | * questionable.      |                    |              | 0,1552       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 235      | 52,2 | 175        | 74,5 | 121             | 52,4 | 71         | 58,7  | 2,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,29                     | 3,27         | 0,158         | Algorithm converged. | 0,054        | 0,262        | 1,27          | Algorithm converged. | 1,07                           | 1,50         | 0,0052         | 0,1061                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,67               | 0,93         | 0,0023       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 215      | 47,8 | 156        | 72,6 | 109             | 47,2 | 75         | 68,8  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 1,98         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,143        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,23         | 0,4902         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,10         | 0,4814       |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|----------|-------------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |                                     |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                | CMH Test     |                |                               |               |                      |              |              |               |
|          |                                     |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          | Meals before and after dosing       | Dosing < 2 hours from food intake        | 180      | 40,0 | 132        | 73,3 | 90              | 39,0 | 55         | 61,1 | 1,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 3,00         | 0,122         | Algorithm converged. | 0,003        | 0,242        | 1,20          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,45         | 0,0558         | 0,2078                        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,00         | 0,0406        |
|          |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 99         | 79,2 | 70              | 30,3 | 53         | 75,7 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,45         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,088       | 0,158        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,23         | 0,5819         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,12         | 0,5743        |
|          |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 95       | 21,1 | 73         | 76,8 | 43              | 18,6 | 24         | 55,8 | 2,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,22                     | 5,66         | 0,210         | Algorithm converged. | 0,039        | 0,381        | 1,38          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,84         | 0,0295         |                               | 0,73          | Algorithm converged. | 0,54         | 0,97         | 0,0126        |
|          |                                     | Missing                                  | 50       | 11,1 | 27         | 54,0 | 27              | 11,7 | 14         | 51,9 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,78         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,212       | 0,255        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,67                           | 1,62         | 0,8579         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,62         | 1,50         | 0,8579        |
|          | Vaccination status                  | Yes                                      | 107      | 23,8 | 78         | 72,9 | 54              | 23,4 | 26         | 48,1 | 2,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,46                     | 5,73         | 0,247         | Algorithm converged. | 0,090        | 0,405        | 1,51          | Algorithm converged. | 1,12                           | 2,04         | 0,0067         | 0,0282                        | 0,66          | Algorithm converged. | 0,49         | 0,89         | 0,0020        |
|          |                                     | No                                       | 343      | 76,2 | 253        | 73,8 | 176             | 76,2 | 120        | 68,2 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 1,95         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,139        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,22         | 0,1953         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,04         | 0,1813        |
| 36 Hours | All                                 | n/a                                      | 448      | 99,6 | 307        | 68,5 | 229             | 99,1 | 151        | 65,9 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,58         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,101        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,16         | 0,5015         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,08         | 0,4962        |
|          | Sex                                 | Male                                     | 229      | 50,9 | 162        | 70,7 | 119             | 51,5 | 82         | 68,9 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,77         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,120        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,19         | 0,7254         | 0,8098                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,13         | 0,7232        |
|          |                                     | Female                                   | 219      | 48,7 | 145        | 66,2 | 110             | 47,6 | 69         | 62,7 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,88         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,075       | 0,145        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,25         | 0,5389         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,13         | 0,5326        |
|          | Age -1                              | < 18 years                               | 62       | 13,8 | 37         | 59,7 | 27              | 11,7 | 20         | 74,1 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 1,41         | -0,144        | Algorithm converged. | -0,349       | 0,062        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,60                           | 1,09         | 0,1618         | 0,0986                        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,68         | 0,1957        |
|          |                                     | >= 18 years                              | 386      | 85,8 | 270        | 69,9 | 202             | 87,4 | 131        | 64,9 | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 1,81         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,131        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,22         | 0,2195         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,05         | 0,2080        |
|          | Age -2                              | < 20 years                               | 79       | 17,6 | 51         | 64,6 | 38              | 16,5 | 26         | 68,4 | 0,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,92         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,220       | 0,143        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,72                           | 1,24         | 0,6740         | 0,4530                        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,39         | 0,6812        |
|          |                                     | >= 20 years                              | 369      | 82,0 | 256        | 69,4 | 191             | 82,7 | 125        | 65,4 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 1,73         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,122        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,20         | 0,3539         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,07         | 0,3447        |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 142      | 31,6 | 97         | 68,3 | 72              | 31,2 | 45         | 62,5 | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,34         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,194        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,35         | 0,4092         | 0,5647                        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,74         | 1,13         | 0,3965        |
|          |                                     | >= 12                                    | 306      | 68,0 | 210        | 68,6 | 157             | 68,0 | 106        | 67,5 | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,59         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,101        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,16         | 0,8089         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,12         | 0,8080        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia                               | 338      | 75,1 | 238        | 70,4 | 173             | 74,9 | 123        | 71,1 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,45         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,090       | 0,076        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,11         | 0,8719         | 0,1333                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,14         | 0,8725        |
|       |  | Rest of the world                        | 110      | 24,4 | 69         | 62,7 | 56              | 24,2 | 28         | 50,0 | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 3,23         | 0,127         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,286        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,69         | 0,1370         |                               | 0,80          | Algorithm converged. | 0,59         | 1,07         | 0,1168        |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 370      | 82,2 | 258        | 69,7 | 188             | 81,4 | 125        | 66,5 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,69         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,18         | 0,4434         | 0,7237                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,08         | 0,4359        |
|       |  | >= 80 kg                                 | 78       | 17,3 | 49         | 62,8 | 41              | 17,7 | 26         | 63,4 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,14         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,188       | 0,176        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,32         | 0,9490         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,35         | 0,9493        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 5          | 71,4 | 7               | 3,0  | 3          | 42,9 | 3,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 30,70        | 0,286         | Algorithm converged. | -0,211       | 0,782        | 1,67          | Algorithm converged. | 0,63                           | 4,42         | 0,3046         | -                             | 0,60          | Algorithm converged. | 0,23         | 1,59         | 0,2980        |
|       |  | A/H3                                     | 387      | 86,0 | 270        | 69,8 | 194             | 84,0 | 133        | 68,6 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,54         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,092        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,14         | 0,7668         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,10         | 0,7655        |
|       |  | B  | 36       | 8,0  | 20         | 55,6 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 3,74         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,217       | 0,328        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,66                           | 1,88         | 0,6950         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,53         | 1,52         | 0,6922        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 12         | 66,7 | 8               | 3,5  | 5          | 62,5 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 6,80         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,358       | 0,442        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,57                           | 2,00         | 0,8405         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,50         | 1,76         | 0,8398        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394      | 87,6 | 275        | 69,8 | 201             | 87,0 | 136        | 67,7 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,59         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,100        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,16         | 0,5982         | 0,9592                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,09         | 0,5943        |
|       |  | B  | 36       | 8,0  | 20         | 55,6 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 3,74         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,217       | 0,328        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,66                           | 1,88         | 0,6950         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,53         | 1,52         | 0,6922        |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 12         | 66,7 | 8               | 3,5  | 5          | 62,5 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 6,80         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,358       | 0,442        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,57                           | 2,00         | 0,8405         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,50         | 1,76         | 0,8398        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 163        | 70,0 | 120             | 51,9 | 76         | 63,3 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,15         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,171        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,30         | 0,2232         | 0,2697                        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,06         | 0,2081        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 215      | 47,8 | 144        | 67,0 | 109             | 47,2 | 75         | 68,8 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,51         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,126       | 0,089        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,14         | 0,7371         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,20         | 0,7398        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 180      | 40,0 | 115        | 63,9 | 89              | 38,5 | 58         | 65,2 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,61         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,134       | 0,109        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,18         | 0,8357         | 0,4752                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,23         | 0,8370        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 98         | 78,4 | 70              | 30,3 | 55         | 78,6 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,02         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,118        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,16         | 0,9777         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,17         | 0,9778        |

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

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

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level                             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|----------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |                                     |                                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|          |                                     |                                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          |                                     | Dosing > 4 hours from food intake | 94       | 20,9 | 63         | 67,0 | 43              | 18,6 | 24         | 55,8 | 1,61                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 3,37         | 0,112         | Algorithm converged. | -0,064       | 0,288        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,62         | 0,2341         |                               | 0,83          | Algorithm converged. | 0,62         | 1,13         | 0,2077        |
|          |                                     | Missing                           | 48       | 10,9 | 31         | 63,3 | 27              | 11,7 | 14         | 51,9 | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 4,15         | 0,114         | Algorithm converged. | -0,118       | 0,346        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,86         | 0,3548         |                               | 0,82          | Algorithm converged. | 0,54         | 1,25         | 0,3358        |
|          | Vaccination status                  | Yes                               | 106      | 23,6 | 76         | 71,7 | 53              | 22,9 | 35         | 66,0 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,65         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,097       | 0,210        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,36         | 0,4778         | 0,6618                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,16         | 0,4650        |
|          |                                     | No                                | 342      | 76,0 | 231        | 67,5 | 176             | 76,2 | 116        | 65,9 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,58         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,102        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,17         | 0,7101         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,11         | 0,7081        |
| 48 Hours | All                                 | n/a                               | 447      | 99,3 | 403        | 90,2 | 229             | 99,1 | 187        | 81,7 | 2,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,30                     | 3,25         | 0,085         | Algorithm converged. | 0,028        | 0,142        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,18         | 0,0047         |                               | 0,91          | Algorithm converged. | 0,85         | 0,97         | 0,0017        |
|          | Sex                                 | Male                              | 228      | 50,7 | 211        | 92,5 | 119             | 51,5 | 102        | 85,7 | 2,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01                     | 4,22         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,140        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,17         | 0,0672         | 0,4831                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,01         | 0,0425        |
|          |                                     | Female                            | 219      | 48,7 | 192        | 87,7 | 110             | 47,6 | 85         | 77,3 | 2,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,15                     | 3,81         | 0,104         | Algorithm converged. | 0,014        | 0,194        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,27         | 0,0283         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,79         | 0,99         | 0,0149        |
|          | Age -1                              | < 18 years                        | 62       | 13,8 | 52         | 83,9 | 27              | 11,7 | 26         | 96,3 | 0,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,65         | -0,124        | Algorithm converged. | -0,240       | -0,008       | 0,87          | Algorithm converged. | 0,76                           | 0,99         | 0,0400         | 0,0042                        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,01         | 1,31         | 0,1035        |
|          |                                     | >= 18 years                       | 385      | 85,6 | 351        | 91,2 | 202             | 87,4 | 161        | 79,7 | 2,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,61                     | 4,30         | 0,115         | Algorithm converged. | 0,052        | 0,177        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,06                           | 1,23         | 0,0005         |                               | 0,87          | Algorithm converged. | 0,81         | 0,94         | <.0001        |
|          | Age -2                              | < 20 years                        | 79       | 17,6 | 69         | 87,3 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 0,81                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 2,78         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,143       | 0,101        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,12         | 0,7313         | 0,0926                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,18         | 0,7404        |
|          |                                     | >= 20 years                       | 368      | 81,8 | 334        | 90,8 | 191             | 82,7 | 153        | 80,1 | 2,44                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,48                     | 4,03         | 0,107         | Algorithm converged. | 0,043        | 0,170        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,05                           | 1,22         | 0,0017         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,82         | 0,95         | 0,0004        |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11                             | 141      | 31,3 | 124        | 87,9 | 72              | 31,2 | 54         | 75,0 | 2,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,16                     | 5,07         | 0,129         | Algorithm converged. | 0,016        | 0,243        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,36         | 0,0334         | 0,2930                        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,74         | 0,99         | 0,0161        |
|          |                                     | >= 12                             | 306      | 68,0 | 279        | 91,2 | 157             | 68,0 | 133        | 84,7 | 1,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,04                     | 3,35         | 0,065         | Algorithm converged. | 0,000        | 0,129        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,16         | 0,0548         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,00         | 0,0357        |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia                        | 337      | 74,9 | 318        | 94,4 | 173             | 74,9 | 149        | 86,1 | 2,70                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,43                     | 5,07         | 0,082         | Algorithm converged. | 0,025        | 0,139        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,17         | 0,0061         | 0,7236                        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,86         | 0,97         | 0,0015        |

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Rest of the world                        | 110      | 24,4 | 85         | 77,3 | 56              | 24,2 | 38         | 67,9 | 1,61                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 3,30         | 0,094         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,239        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,40         | 0,2181         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,08         | 0,1918       |
|       |      | Body weight < 80 kg                      | 370      | 82,2 | 336        | 90,8 | 188             | 81,4 | 153        | 81,4 | 2,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,36                     | 3,76         | 0,094         | Algorithm converged. | 0,031        | 0,157        | 1,12          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,20         | 0,0045         | 0,5169                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,83               | 0,97         | 0,0014       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 77       | 17,1 | 67         | 87,0 | 41              | 17,7 | 34         | 82,9 | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 3,94         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,097       | 0,178        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,24         | 0,5642         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,12         | 0,5490       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          |              |               | Algorithm converged. |              |              |               | Algorithm converged. |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 19,96        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,367       | 0,367        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,53         | 1,0000         | 0,6824                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,53         | 1,0000       |
|       |      | A/H3                                     | 387      | 86,0 | 353        | 91,2 | 194             | 84,0 | 163        | 84,0 | 1,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,17                     | 3,32         | 0,072         | Algorithm converged. | 0,013        | 0,131        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,16         | 0,0191         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,86               | 0,99         | 0,0095       |
|       |      | B  | 35       | 7,8  | 27         | 77,1 | 20              | 8,7  | 12         | 60,0 | 2,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 7,42         | 0,171         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,427        | 1,29          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,92         | 0,2190         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,16         | 0,1821       |
|       |      | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 5,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 74,37        | 0,194         | Algorithm converged. | -0,124       | 0,513        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,91         | 0,2768         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,20         | 0,1602       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          |              |               | Algorithm converged. |              |              |               | Algorithm converged. |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A  | 394      | 87,6 | 359        | 91,1 | 201             | 87,0 | 169        | 84,1 | 1,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,16                     | 3,24         | 0,070         | Algorithm converged. | 0,013        | 0,128        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,16         | 0,0198         | 0,5060                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,86               | 0,99         | 0,0103       |
|       |      | B  | 35       | 7,8  | 27         | 77,1 | 20              | 8,7  | 12         | 60,0 | 2,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 7,42         | 0,171         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,427        | 1,29          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,92         | 0,2190         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,16         | 0,1821       |
|       |      | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 5,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 74,37        | 0,194         | Algorithm converged. | -0,124       | 0,513        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,91         | 0,2768         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,20         | 0,1602       |
|       |      | Time to treatment from flu onset         |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          |              |               | Algorithm converged. |              |              |               | Algorithm converged. |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 215        | 92,3 | 120             | 51,9 | 101        | 84,2 | 2,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,13                     | 4,46         | 0,081         | Algorithm converged. | 0,007        | 0,155        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,19         | 0,0362         | 0,8267                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,84               | 0,99         | 0,0187       |
|       |      | > 24 to <= 48 hours                      | 214      | 47,6 | 188        | 87,9 | 109             | 47,2 | 86         | 78,9 | 1,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,04                     | 3,58         | 0,090         | Algorithm converged. | 0,001        | 0,178        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,24         | 0,0536         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,00         | 0,0342       |
|       |      | Meals before and after dosing            |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          |              |               | Algorithm converged. |              |              |               | Algorithm converged. |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Dosing < 2 hours from food intake        | 179      | 39,8 | 166        | 92,7 | 89              | 38,5 | 77         | 86,5 | 1,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 4,56         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,143        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,17         | 0,1378         | 0,4597                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,02         | 0,0998       |
|       |      | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 114        | 91,2 | 70              | 30,3 | 58         | 82,9 | 2,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 5,15         | 0,083         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,185        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,24         | 0,1161         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,02         | 0,0840       |
|       |      | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 85         | 90,4 | 43              | 18,6 | 32         | 74,4 | 3,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,23                     | 8,57         | 0,160         | Algorithm converged. | 0,017        | 0,303        | 1,22          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,47         | 0,0414         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,68               | 0,99         | 0,0142       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          |                                     | Missing           | 49       | 10,9 | 38         | 77,6 | 27              | 11,7 | 20         | 74,1 | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 3,60         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,168       | 0,237        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,37         | 0,7384         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,25         | 0,7346        |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 106      | 23,6 | 99         | 93,4 | 53              | 22,9 | 46         | 86,8 | 2,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 6,49         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,169        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,21         | 0,2176         | 0,6513                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,04         | 0,1673        |
|          |                                     | No                | 341      | 75,8 | 304        | 89,1 | 176             | 76,2 | 141        | 80,1 | 2,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,23                     | 3,37         | 0,090         | Algorithm converged. | 0,023        | 0,158        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,02                           | 1,21         | 0,0110         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,83         | 0,98         | 0,0050        |
| 60 Hours | All                                 | n/a               | 447      | 99,3 | 319        | 71,4 | 226             | 97,8 | 156        | 69,0 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,58         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,097        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,15         | 0,5350         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,07         | 0,5299        |
|          | Sex                                 | Male              | 228      | 50,7 | 167        | 73,2 | 119             | 51,5 | 84         | 70,6 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,86         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,127        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,19         | 0,6050         | 0,9558                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,11         | 0,5999        |
|          |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 152        | 69,4 | 107             | 46,3 | 72         | 67,3 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,81         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,129        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,21         | 0,7021         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,14         | 0,6992        |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8 | 40         | 64,5 | 27              | 11,7 | 17         | 63,0 | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,73         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,202       | 0,233        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,73                           | 1,44         | 0,8893         | 0,9463                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,38         | 0,8890        |
|          |                                     | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 279        | 72,5 | 199             | 86,1 | 139        | 69,8 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,66         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,052       | 0,104        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,16         | 0,5124         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,08         | 0,5065        |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6 | 53         | 67,1 | 38              | 16,5 | 24         | 63,2 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,67         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,146       | 0,224        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,42         | 0,6809         | 0,8415                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,26         | 0,6760        |
|          |                                     | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 266        | 72,3 | 188             | 81,4 | 132        | 70,2 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,63         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,100        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,15         | 0,6130         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,09         | 0,6090        |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 141      | 31,3 | 91         | 64,5 | 71              | 30,7 | 46         | 64,8 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,80         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,139       | 0,134        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,23         | 0,9713         | 0,6730                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,24         | 0,9714        |
|          |                                     | >= 12             | 306      | 68,0 | 228        | 74,5 | 155             | 67,1 | 110        | 71,0 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,84         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,122        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,18         | 0,4269         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,07         | 0,4171        |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 242        | 71,8 | 171             | 74,0 | 124        | 72,5 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,46         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,089       | 0,075        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,11         | 0,8667         | 0,1565                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,13         | 0,8673        |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4 | 77         | 70,0 | 55              | 23,8 | 32         | 58,2 | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 3,29         | 0,118         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,274        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,55         | 0,1557         |                               | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,07         | 0,1319        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                | Relative Risk |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 370      | 82,2 | 265        | 71,6 | 185             | 80,1 | 125        | 67,6 | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 1,77         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,122        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,19          | 0,3358         | 0,3184                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,06         | 0,3250       |
|       |  | >= 80 kg                                 | 77       | 17,1 | 54         | 70,1 | 41              | 17,7 | 31         | 75,6 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,80         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,221       | 0,112        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,16          | 0,5157         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,35         | 0,5295       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 5          | 71,4 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 0,42                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 6,06         | -0,143        | Algorithm converged. | -0,566       | 0,280        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,48                           | 1,46          | 0,5217         | 0,5235                        | 1,20     | Algorithm converged. | 0,69               | 2,10         | 0,5302       |
|       |  | A/H3                                     | 387      | 86,0 | 279        | 72,1 | 191             | 82,7 | 133        | 69,6 | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,65         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,104        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,16          | 0,5447         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,08         | 0,5391       |
|       |  | B  | 35       | 7,8  | 22         | 62,9 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 5,15         | 0,129         | Algorithm converged. | -0,143       | 0,400        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,76                           | 2,09          | 0,3762         |                               | 0,80     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,32         | 0,3568       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 0,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 3,84         | -0,153        | Algorithm converged. | -0,462       | 0,156        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,22          | 0,3326         |                               | 1,21     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,79         | 0,4027       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394      | 87,6 | 284        | 72,1 | 198             | 85,7 | 139        | 70,2 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,60         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,096        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,15          | 0,6366         | 0,4360                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6332       |
|       |  | B  | 35       | 7,8  | 22         | 62,9 | 20              | 8,7  | 10         | 50,0 | 1,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 5,15         | 0,129         | Algorithm converged. | -0,143       | 0,400        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,76                           | 2,09          | 0,3762         |                               | 0,80     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,32         | 0,3568       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 0,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 3,84         | -0,153        | Algorithm converged. | -0,462       | 0,156        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,22          | 0,3326         |                               | 1,21     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,79         | 0,4027       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 169        | 72,5 | 119             | 51,5 | 82         | 68,9 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,93         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,137        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,22          | 0,4861         | 0,7253                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,10         | 0,4776       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 214      | 47,6 | 150        | 70,1 | 107             | 46,3 | 74         | 69,2 | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,73         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,098       | 0,116        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,18          | 0,8642         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,15         | 0,8637       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 179      | 39,8 | 122        | 68,2 | 88              | 38,1 | 57         | 64,8 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,99         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,155        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,26          | 0,5871         | 0,9375                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,14         | 0,5810       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 101        | 80,8 | 70              | 30,3 | 55         | 78,6 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 2,37         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,096       | 0,141        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,19          | 0,7134         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,13         | 0,7097       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 63         | 67,0 | 43              | 18,6 | 29         | 67,4 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,12         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,173       | 0,165        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,28          | 0,9611         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,29         | 0,9613       |
|       |  | Missing                                  | 49       | 10,9 | 33         | 67,3 | 25              | 10,8 | 15         | 60,0 | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 3,73         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,159       | 0,306        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,63          | 0,5458         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,30         | 0,5340       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |  | CMH Test |                      |               |                    |              |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|--|----------|----------------------|---------------|--------------------|--------------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | 95% CI         |  |          | p-value (cmh)        |               |                    |              |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) |          |                      | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL |
|          | Vaccination status                  | Yes               | 106      | 23,6 | 74         | 69,8 | 53              | 22,9 | 39         | 73,6 | 0,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 1,74         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,185       | 0,110        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,16         | 0,6133         | 0,3607                                     | 1,05     | Algorithm converged. | 0,86          | 1,29               | 0,6219       |
|          |                                     | No                | 341      | 75,8 | 245        | 71,8 | 173             | 74,9 | 117        | 67,6 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,82         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,127        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,20         | 0,3337         |  | 0,94     | Algorithm converged. | 0,83          | 1,06               | 0,3226       |
| 72 Hours | All                                 | n/a               | 447      | 99,3 | 397        | 88,8 | 226             | 97,8 | 187        | 82,7 | 1,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,05                     | 2,61         | 0,061         | Algorithm converged. | 0,003        | 0,118        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,15         | 0,0413         |  | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87          | 1,00               | 0,0282       |
|          | Sex                                 | Male              | 228      | 50,7 | 206        | 90,4 | 119             | 51,5 | 103        | 86,6 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,89         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,110        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,13         | 0,3081         | 0,3742                                     | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88          | 1,04               | 0,2831       |
|          |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 191        | 87,2 | 107             | 46,3 | 84         | 78,5 | 1,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 3,43         | 0,087         | Algorithm converged. | -0,002       | 0,177        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,24         | 0,0641         |  | 0,90     | Algorithm converged. | 0,81          | 1,01               | 0,0424       |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8 | 54         | 87,1 | 27              | 11,7 | 23         | 85,2 | 1,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 4,29         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,139       | 0,177        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,23         | 0,8133         | 0,5965                                     | 0,98     | Algorithm converged. | 0,81          | 1,18               | 0,8093       |
|          |                                     | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 343        | 89,1 | 199             | 86,1 | 164        | 82,4 | 1,74                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 2,83         | 0,067         | Algorithm converged. | 0,005        | 0,128        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,16         | 0,0366         |  | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86          | 1,00               | 0,0239       |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 79       | 17,6 | 70         | 88,6 | 38              | 16,5 | 32         | 84,2 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 4,45         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,091       | 0,179        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,23         | 0,5298         | 0,7919                                     | 0,95     | Algorithm converged. | 0,81          | 1,11               | 0,5071       |
|          |                                     | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 327        | 88,9 | 188             | 81,4 | 155        | 82,4 | 1,70                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 2,79         | 0,064         | Algorithm converged. | 0,001        | 0,127        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,16         | 0,0510         |  | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86          | 1,00               | 0,0354       |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 141      | 31,3 | 119        | 84,4 | 71              | 30,7 | 57         | 80,3 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,79         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,151        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,20         | 0,4692         | 0,7097                                     | 0,95     | Algorithm converged. | 0,83          | 1,09               | 0,4524       |
|          |                                     | >= 12             | 306      | 68,0 | 278        | 90,8 | 155             | 67,1 | 130        | 83,9 | 1,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 3,40         | 0,070         | Algorithm converged. | 0,003        | 0,136        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,17         | 0,0437         |  | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85          | 1,00               | 0,0266       |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 315        | 93,5 | 171             | 74,0 | 149        | 87,1 | 2,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,13                     | 3,94         | 0,063         | Algorithm converged. | 0,007        | 0,120        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,14         | 0,0319         | 0,9584                                     | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87          | 0,99               | 0,0165       |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4 | 82         | 74,5 | 55              | 23,8 | 38         | 69,1 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,68         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,092       | 0,201        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,33         | 0,4735         |  | 0,93     | Algorithm converged. | 0,75          | 1,14               | 0,4597       |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 334        | 90,3 | 185             | 80,1 | 154        | 83,2 | 1,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,11                     | 3,13         | 0,070         | Algorithm converged. | 0,009        | 0,132        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,01                           | 1,17         | 0,0291         | 0,5326                                     | 0,92     | Algorithm converged. | 0,86          | 0,99               | 0,0167       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 77       | 17,1 | 63         | 81,8 | 41              | 17,7 | 33         | 80,5 | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,86         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,135       | 0,162        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,22         | 0,8613         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,18         | 0,8603       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 19,96        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,367       | 0,367        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,53         | 1,0000         | 0,9865                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,53         | 1,0000       |
|       |  | A/H3                                     | 387      | 86,0 | 351        | 90,7 | 191             | 82,7 | 162        | 84,8 | 1,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 2,95         | 0,059         | Algorithm converged. | 0,000        | 0,117        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,14         | 0,0532         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0354       |
|       |  | B  | 35       | 7,8  | 25         | 71,4 | 20              | 8,7  | 13         | 65,0 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 4,36         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,193       | 0,321        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,61         | 0,6301         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,34         | 0,6229       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 12,62        | 0,083         | Algorithm converged. | -0,263       | 0,429        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,74         | 0,6465         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,41         | 0,6256       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 394      | 87,6 | 357        | 90,6 | 198             | 85,7 | 168        | 84,8 | 1,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 2,88         | 0,058         | Algorithm converged. | 0,000        | 0,115        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,14         | 0,0543         | 0,9751                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,00         | 0,0370       |
|       |  | B  | 35       | 7,8  | 25         | 71,4 | 20              | 8,7  | 13         | 65,0 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 4,36         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,193       | 0,321        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,61         | 0,6301         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,34         | 0,6229       |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 12,62        | 0,083         | Algorithm converged. | -0,263       | 0,429        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,74         | 0,6465         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,41         | 0,6256       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 233      | 51,8 | 215        | 92,3 | 119             | 51,5 | 95         | 79,8 | 3,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,56                     | 5,82         | 0,124         | Algorithm converged. | 0,045        | 0,204        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,05                           | 1,27         | 0,0036         | 0,0256                        | 0,87     | Algorithm converged. | 0,78               | 0,95         | 0,0007       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 214      | 47,6 | 182        | 85,0 | 107             | 46,3 | 92         | 86,0 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,80         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,091       | 0,072        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,09         | 0,8215         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8236       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 179      | 39,8 | 161        | 89,9 | 88              | 38,1 | 77         | 87,5 | 1,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,84         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,106        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,13         | 0,5612         | 0,4401                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5470       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 113        | 90,4 | 70              | 30,3 | 60         | 85,7 | 1,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 3,84         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,144        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,18         | 0,3491         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3224       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 84         | 89,4 | 43              | 18,6 | 33         | 76,7 | 2,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 6,68         | 0,126         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,267        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,39         | 0,0950         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,03         | 0,0531       |
|       |  | Missing                                  | 49       | 10,9 | 39         | 79,6 | 25              | 10,8 | 17         | 68,0 | 1,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 5,46         | 0,116         | Algorithm converged. | -0,099       | 0,331        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,59         | 0,3102         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,16         | 0,2749       |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 106      | 23,6 | 95         | 89,6 | 53              | 22,9 | 51         | 96,2 | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 1,59         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,144       | 0,011        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,01         | 0,0967         | 0,0039                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,17         | 0,1533       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|          |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          |                                     | No                | 341      | 75,8 | 302        | 88,6 | 173             | 74,9 | 136        | 78,6 | 2,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,29                     | 3,45         | 0,100         | Algorithm converged. | 0,030        | 0,169        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,03                           | 1,23         | 0,0070         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,81         | 0,97         | 0,0027        |
| 84 Hours | All                                 | n/a               | 447      | 99,3 | 352        | 78,7 | 226             | 97,8 | 184        | 81,4 | 0,85                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,27         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,090       | 0,037        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,05         | 0,4067         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,12         | 0,4171        |
|          | Sex                                 | Male              | 228      | 50,7 | 186        | 81,6 | 119             | 51,5 | 101        | 84,9 | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,44         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,115       | 0,049        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,06         | 0,4273         | 0,8394                        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,15         | 0,4417        |
|          |                                     | Female            | 219      | 48,7 | 166        | 75,8 | 107             | 46,3 | 83         | 77,6 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,57         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,115       | 0,080        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,11         | 0,7203         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,16         | 0,7241        |
|          | Age -1                              | < 18 years        | 62       | 13,8 | 48         | 77,4 | 27              | 11,7 | 21         | 77,8 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,90         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,192       | 0,185        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,27         | 0,9702         | 0,8040                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,28         | 0,9705        |
|          |                                     | >= 18 years       | 385      | 85,6 | 304        | 79,0 | 199             | 86,1 | 163        | 81,9 | 0,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,28         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,097       | 0,038        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,05         | 0,3878         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,13         | 0,3992        |
|          | Age -2                              | < 20 years        | 78       | 17,6 | 63         | 79,7 | 38              | 16,5 | 31         | 81,6 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,39         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,170       | 0,133        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,18         | 0,8124         | 0,9019                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,23         | 0,8161        |
|          |                                     | >= 20 years       | 368      | 81,8 | 289        | 78,5 | 188             | 81,4 | 153        | 81,4 | 0,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,30         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,098       | 0,041        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,05         | 0,4206         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,13         | 0,4314        |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 141      | 31,3 | 106        | 75,2 | 71              | 30,7 | 59         | 83,1 | 0,62                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,28         | -0,079        | Algorithm converged. | -0,192       | 0,033        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,04         | 0,1650         | 0,2710                        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,27         | 0,1911        |
|          |                                     | >= 12             | 306      | 68,0 | 246        | 80,4 | 155             | 67,1 | 125        | 80,6 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,60         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,074        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,10         | 0,9483         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,10         | 0,9484        |
|          | Geographic region                   | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 277        | 82,2 | 171             | 74,0 | 146        | 85,4 | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,31         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,099       | 0,035        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,04         | 0,3486         | 0,8335                        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,12         | 0,3640        |
|          |                                     | Rest of the world | 110      | 24,4 | 75         | 68,2 | 55              | 23,8 | 38         | 69,1 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,93         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,159       | 0,141        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,23         | 0,9052         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,26         | 0,9060        |
|          | Body weight                         | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 297        | 80,3 | 185             | 80,1 | 149        | 80,5 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,53         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,067        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,09         | 0,9396         | 0,1119                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9398        |
|          |                                     | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 55         | 71,4 | 41              | 17,7 | 35         | 85,4 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 1,16         | -0,139        | Algorithm converged. | -0,287       | 0,009        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,69                           | 1,01         | 0,0656         |                               | 1,20          | Algorithm converged. | 0,99         | 1,44         | 0,0915        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|----------|-------------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|          |                                     |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |   |                    |              |              |
|          |                                     |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |                                     | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 107        | 85,6 | 70              | 30,3 | 60         | 85,7  | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 2,28         | -0,001        | Algorithm converged.  | -0,104       | 0,101        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,13         | 0,9826         |                               | 1,00     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,13         | 0,9826       |
|          |                                     | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 66         | 70,2 | 43              | 18,6 | 37         | 86,0  | 0,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 1,01         | -0,158        | Algorithm converged.  | -0,297       | -0,020       | 0,82          | Algorithm converged. | 0,68                           | 0,98         | 0,0255         |                               | 1,23     | Algorithm converged.                                | 1,03               | 1,46         | 0,0473       |
|          |                                     | Missing                                  | 49       | 10,9 | 33         | 67,3 | 25              | 10,8 | 15         | 60,0  | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51                     | 3,73         | 0,073         | Algorithm converged.  | -0,159       | 0,306        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,63         | 0,5458         |                               | 0,89     | Algorithm converged.                                | 0,61               | 1,30         | 0,5340       |
|          | Vaccination status                  | Yes                                      | 106      | 23,6 | 85         | 80,2 | 53              | 22,9 | 45         | 84,9  | 0,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,75         | -0,047        | Algorithm converged.  | -0,170       | 0,075        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,09         | 0,4484         | 0,7264                        | 1,06     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,23         | 0,4692       |
|          |                                     | No                                       | 341      | 75,8 | 267        | 78,3 | 173             | 74,9 | 139        | 80,3  | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 1,39         | -0,020        | Algorithm converged.  | -0,094       | 0,053        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,07         | 0,5843         |                               | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,94               | 1,13         | 0,5906       |
| 96 Hours | All                                 | n/a                                      | 447      | 99,3 | 408        | 91,3 | 226             | 97,8 | 203        | 89,8  | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,04         | 0,015         | Algorithm converged.  | -0,033       | 0,062        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,07         | 0,5487         |                               | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,93               | 1,04         | 0,5387       |
|          | Sex                                 | Male                                     | 228      | 50,7 | 211        | 92,5 | 119             | 51,5 | 111        | 93,3  | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 2,14         | -0,007        | Algorithm converged.  | -0,064       | 0,049        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,05         | 0,7988         | 0,3256                        | 1,01     | Algorithm converged.                                | 0,95               | 1,07         | 0,8022       |
|          |                                     | Female                                   | 219      | 48,7 | 197        | 90,0 | 107             | 46,3 | 92         | 86,0  | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 2,94         | 0,040         | Algorithm converged.  | -0,037       | 0,117        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,14         | 0,3165         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,87               | 1,04         | 0,2890       |
|          | Age -1                              | < 18 years                               | 62       | 13,8 | 55         | 88,7 | 27              | 11,7 | 27         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |              |               |                      |                                |              |                | NE                            | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,0705       |
|          |                                     | >= 18 years                              | 385      | 85,6 | 353        | 91,7 | 199             | 86,1 | 176        | 88,4  | 1,44                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 2,54         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,020       | 0,085        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,10         | 0,2275         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,02         | 0,2034       |
|          | Age -2                              | < 20 years                               | 79       | 17,6 | 72         | 91,1 | 38              | 16,5 | 37         | 97,4  | 0,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 2,35         | -0,062        | Algorithm converged.  | -0,143       | 0,018        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,02         | 0,1335         | 0,0880                        | 1,07     | Algorithm converged.                                | 0,98               | 1,16         | 0,2132       |
|          |                                     | >= 20 years                              | 368      | 81,8 | 336        | 91,3 | 188             | 81,4 | 166        | 88,3  | 1,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,47         | 0,030         | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,10         | 0,2808         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,03         | 0,2578       |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 11                                    | 141      | 31,3 | 122        | 86,5 | 71              | 30,7 | 68         | 95,8  | 0,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 0,99         | -0,092        | Algorithm converged.  | -0,166       | -0,019       | 0,90          | Algorithm converged. | 0,83                           | 0,98         | 0,0145         | 0,0024                        | 1,11     | Algorithm converged.                                | 1,02               | 1,20         | 0,0376       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               | Relative Risk        |                                | Relative Risk   |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 12             | 306      | 68,0 | 286        | 93,5  | 155             | 67,1 | 135        | 87,1  | 2,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,10                     | 4,07         | 0,064         | Algorithm converged. | 0,004   | 0,123        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,15  | 0,0403         |                               | 0,93     | Algorithm converged.  | 0,87               | 1,00         | 0,0219       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 337      | 74,9 | 313        | 92,9  | 171             | 74,0 | 160        | 93,6  | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 1,88         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,053  | 0,039        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,04  | 0,7684         | 0,1813                        | 1,01     | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,06         | 0,7723       |
|       |  | Rest of the world | 110      | 24,4 | 95         | 86,4  | 55              | 23,8 | 43         | 78,2  | 1,77                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 4,09         | 0,082         | Algorithm converged. | -0,045  | 0,208        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,29  | 0,2173         |                               | 0,91     | Algorithm converged.  | 0,77               | 1,06         | 0,1818       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 370      | 82,2 | 340        | 91,9  | 185             | 80,1 | 168        | 90,8  | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62                     | 2,14         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,039  | 0,061        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,07  | 0,6728         | 0,7843                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,04         | 0,6666       |
|       |  | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 68         | 88,3  | 41              | 17,7 | 35         | 85,4  | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 3,93         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,100  | 0,159        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,20  | 0,6587         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,83               | 1,12         | 0,6488       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 7          | 100,0 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |              |               |                      | *                              | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE             |                               | *        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                    |              | 0,0597       |
|       |  | A/H3              | 387      | 86,0 | 354        | 91,5  | 191             | 82,7 | 177        | 92,7  | 0,85                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 1,63         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,058  | 0,034        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,04  | 0,6114         |                               | 1,01     | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,07         | 0,6206       |
|       |  | B                 | 35       | 7,8  | 30         | 85,7  | 20              | 8,7  | 14         | 70,0  | 2,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 9,88         | 0,157         | Algorithm converged. | -0,075  | 0,389        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,68  | 0,2108         |                               | 0,82     | Algorithm converged.  | 0,59               | 1,12         | 0,1649       |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 17         | 94,4  | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *                              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 31.558542758 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                |                               | *        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 31.558542758 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                    |              | 0,5050       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 394      | 87,6 | 361        | 91,6  | 198             | 85,7 | 181        | 91,4  | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 1,89         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,046  | 0,050        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,06  | 0,9311         | NE                            | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,05         | 0,9309       |
|       |  | B                 | 35       | 7,8  | 30         | 85,7  | 20              | 8,7  | 14         | 70,0  | 2,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 9,88         | 0,157         | Algorithm converged. | -0,075  | 0,389        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,68  | 0,2108         |                               | 0,82     | Algorithm converged.  | 0,59               | 1,12         | 0,1649       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age -1                                   | < 18 years        | 62       | 13,8 | 51         | 82,3 | 27              | 11,7 | 18         | 66,7 | 2,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 6,51         | 0,156         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,358        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,65         | 0,1565         | 0,2286                        | 0,81     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,08         | 0,1072       |
|       |  | >= 18 years       | 383      | 85,1 | 320        | 83,6 | 199             | 86,1 | 160        | 80,4 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,93         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,13         | 0,3569         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3436       |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 79       | 17,6 | 66         | 83,5 | 38              | 16,5 | 27         | 71,1 | 2,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 5,19         | 0,125         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,291        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,47         | 0,1589         | 0,2834                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,07         | 0,1187       |
|       |  | >= 20 years       | 366      | 81,3 | 305        | 83,3 | 188             | 81,4 | 151        | 80,3 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,93         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,099        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,13         | 0,3917         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,3791       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 141      | 31,3 | 118        | 83,7 | 71              | 30,7 | 59         | 83,1 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,24         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,100       | 0,112        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,14         | 0,9136         | 0,3812                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,13         | 0,9133       |
|       |  | >= 12             | 304      | 67,6 | 253        | 83,2 | 155             | 67,1 | 119        | 76,8 | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 2,42         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,014       | 0,143        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,20         | 0,1147         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,02         | 0,0958       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 335      | 74,4 | 293        | 87,5 | 171             | 74,0 | 143        | 83,6 | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,29         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,104        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,13         | 0,2580         | 0,6073                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2375       |
|       |  | Rest of the world | 110      | 24,4 | 78         | 70,9 | 55              | 23,8 | 35         | 63,6 | 1,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,77         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,080       | 0,226        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,41         | 0,3625         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,13         | 0,3446       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 368      | 81,8 | 309        | 84,0 | 185             | 80,1 | 147        | 79,5 | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,13         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,114        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,15         | 0,2075         | 0,9456                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,1889       |
|       |  | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 62         | 80,5 | 41              | 17,7 | 31         | 75,6 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 3,31         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,109       | 0,208        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,31         | 0,5488         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,15         | 0,5360       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | 4,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 60,15        | 0,286         | Algorithm converged. | -0,163       | 0,735        | 1,50          | Algorithm converged. | 0,74                           | 3,05         | 0,2625         | 0,5300                        | 0,67     | Algorithm converged. | 0,33               | 1,35         | 0,2542       |
|       |  | A/H3              | 386      | 85,8 | 328        | 85,0 | 191             | 82,7 | 157        | 82,2 | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,95         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,093        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,12         | 0,4053         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,3919       |
|       |  | B                 | 34       | 7,6  | 24         | 70,6 | 20              | 8,7  | 11         | 55,0 | 1,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 6,20         | 0,156         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,422        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,82                           | 2,02         | 0,2792         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,50               | 1,22         | 0,2511       |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 5,82         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,392       | 0,337        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,59                           | 1,58         | 0,8805         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,70         | 0,8851       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 393      | 87,3 | 334        | 85,0 | 198             | 85,7 | 161        | 81,3 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,04         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,102        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,13         | 0,2707         | 0,6172                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2534       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                             | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |               |                      |              |              |               |
|-----------|----------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                                  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |               |                      |              |              |               |
|           |                                  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                                  | B  | 34       | 7,6  | 24         | 70,6 | 20              | 8,7  | 11         | 55,0 | 1,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 6,20         | 0,156         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,422        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,82                           | 2,02         | 0,2792         |                               |          | 0,78          | Algorithm converged. | 0,50         | 1,22         | 0,2511        |
|           |                                  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 5,82         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,392       | 0,337        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,59                           | 1,58         | 0,8805         |                               |          | 1,04          | Algorithm converged. | 0,63         | 1,70         | 0,8851        |
|           | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 232      | 51,6 | 198        | 85,3 | 119             | 51,5 | 94         | 79,0 | 1,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,74         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,150        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,20         | 0,1561         | 0,5950                        |          | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,03         | 0,1324        |
|           |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 213      | 47,3 | 173        | 81,2 | 107             | 46,3 | 84         | 78,5 | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,11         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,121        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,16         | 0,5732         |                               |          | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,09         | 0,5649        |
|           | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 178      | 39,6 | 157        | 88,2 | 88              | 38,1 | 65         | 73,9 | 2,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,37                     | 5,11         | 0,143         | Algorithm converged. | 0,040        | 0,247        | 1,19          | Algorithm converged. | 1,04                           | 1,37         | 0,0102         | 0,0622                        |          | 0,84          | Algorithm converged. | 0,73         | 0,96         | 0,0031        |
|           |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 107        | 85,6 | 70              | 30,3 | 59         | 84,3 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,50         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,092       | 0,118        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,15         | 0,8069         |                               |          | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,11         | 0,8051        |
|           |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 71         | 75,5 | 43              | 18,6 | 35         | 81,4 | 0,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,74         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,204       | 0,087        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,11         | 0,4245         |                               |          | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,29         | 0,4482        |
|           |                                  | Missing                                  | 48       | 10,7 | 36         | 75,0 | 25              | 10,8 | 19         | 76,0 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 2,92         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,217       | 0,197        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,30         | 0,9246         |                               |          | 1,01          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,33         | 0,9256        |
|           | Vaccination status               | Yes                                      | 105      | 23,3 | 90         | 85,7 | 53              | 22,9 | 43         | 81,1 | 1,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 3,36         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,171        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,23         | 0,4772         | 0,9782                        |          | 0,95          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,10         | 0,4576        |
|           |                                  | No                                       | 340      | 75,6 | 281        | 82,6 | 173             | 74,9 | 135        | 78,0 | 1,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,12         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,120        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,16         | 0,2255         |                               |          | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,04         | 0,2076        |
| 120 Hours | All                              | n/a                                      | 445      | 98,9 | 401        | 90,1 | 225             | 97,4 | 200        | 88,9 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,91         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,062        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,07         | 0,6293         |                               |          | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,04         | 0,6229        |
|           | Sex                              | Male                                     | 226      | 50,2 | 203        | 89,8 | 119             | 51,5 | 111        | 93,3 | 0,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 1,47         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,025        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,03         | 0,2567         | 0,0491                        |          | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,11         | 0,2869        |
|           |                                  | Female                                   | 219      | 48,7 | 198        | 90,4 | 106             | 45,9 | 89         | 84,0 | 1,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 3,58         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,144        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,18         | 0,1217         |                               |          | 0,93          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,02         | 0,0904        |
|           | Age -1                           | < 18 years                               | 62       | 13,8 | 56         | 90,3 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 3,96         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,146       | 0,100        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,12         | 0,7170         | 0,5769                        |          | 1,03          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,17         | 0,7322        |
|           |                                  | >= 18 years                              | 383      | 85,1 | 345        | 90,1 | 198             | 85,7 | 175        | 88,4 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,07         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,071        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,08         | 0,5381         |                               |          | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,5281        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                  |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 78       | 17,6 | 73         | 92,4  | 38              | 16,5 | 36         | 94,7 | 0,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 3,52         | -0,023        | Algorithm converged.  | -0,115       | 0,069        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,88                           | 1,08         | 0,6184         | 0,4536                        | 1,03     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,13         | 0,6412       |
|       |  | >= 20 years       | 366      | 81,3 | 328        | 89,6  | 187             | 81,0 | 164        | 87,7 | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,10         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,037       | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                           | 1,09         | 0,5079         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,04         | 0,4964       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 141      | 31,3 | 123        | 87,2  | 71              | 30,7 | 67         | 94,4 | 0,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 1,25         | -0,071        | Algorithm converged.  | -0,148       | 0,006        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,85                           | 1,01         | 0,0698         | 0,0210                        | 1,08     | Algorithm converged.  | 0,99               | 1,18         | 0,1089       |
|       |  | >= 12             | 304      | 67,6 | 278        | 91,4  | 154             | 66,7 | 133        | 86,4 | 1,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,92                     | 3,11         | 0,051         | Algorithm converged.  | -0,012       | 0,113        | 1,06          | Algorithm converged.  | 0,99                           | 1,14         | 0,1172         |                               | 0,94     | Algorithm converged.  | 0,88               | 1,01         | 0,0907       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 335      | 74,4 | 309        | 92,2  | 171             | 74,0 | 161        | 94,2 | 0,74                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 1,57         | -0,019        | Algorithm converged.  | -0,064       | 0,026        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,93                           | 1,03         | 0,4075         | 0,0647                        | 1,02     | Algorithm converged.  | 0,97               | 1,07         | 0,4289       |
|       |  | Rest of the world | 110      | 24,4 | 92         | 83,6  | 54              | 23,4 | 39         | 72,2 | 1,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,90                     | 4,29         | 0,114         | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,252        | 1,16          | Algorithm converged.  | 0,96                           | 1,39         | 0,1199         |                               | 0,86     | Algorithm converged.  | 0,72               | 1,04         | 0,0876       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 368      | 81,8 | 335        | 91,0  | 185             | 80,1 | 168        | 90,8 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 1,90         | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,049       | 0,053        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,95                           | 1,06         | 0,9319         | 0,4737                        | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,05         | 0,9317       |
|       |  | >= 80 kg          | 77       | 17,1 | 66         | 85,7  | 40              | 17,3 | 32         | 80,0 | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55                     | 4,09         | 0,057         | Algorithm converged.  | -0,089       | 0,204        | 1,07          | Algorithm converged.  | 0,90                           | 1,28         | 0,4520         |                               | 0,93     | Algorithm converged.  | 0,78               | 1,12         | 0,4286       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 7          | 100,0 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                | NE                            |          | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,1410       |
|       |  | A/H3              | 386      | 85,8 | 349        | 90,4  | 191             | 82,7 | 173        | 90,6 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 1,77         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,052       | 0,049        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,94                           | 1,06         | 0,9503         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,06         | 0,9505       |
|       |  | B                 | 34       | 7,6  | 29         | 85,3  | 19              | 8,2  | 15         | 78,9 | 1,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 6,63         | 0,063         | Algorithm converged.  | -0,155       | 0,282        | 1,08          | Algorithm converged.  | 0,82                           | 1,42         | 0,5759         |                               | 0,93     | Algorithm converged.  | 0,71               | 1,21         | 0,5589       |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 16         | 88,9  | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 14,78        | 0,014         | Algorithm converged.  | -0,257       | 0,285        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,75                           | 1,38         | 0,9203         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,72               | 1,34         | 0,9201       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 393      | 87,3 | 356        | 90,6  | 198             | 85,7 | 178        | 89,9 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 1,92         | 0,007         | Algorithm converged.  | -0,044       | 0,058        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                           | 1,07         | 0,7920         | 0,8770                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,05         | 0,7898       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                             | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|----------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                                  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |
|           |                                  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                                  | B  | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 15         | 78,9 | 1,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 6,63         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,155       | 0,282        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,42         | 0,5759         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,21         | 0,5589        |
|           |                                  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 8               | 3,5  | 7          | 87,5 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 14,78        | 0,014         | Algorithm converged. | -0,257       | 0,285        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,38         | 0,9203         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,72         | 1,34         | 0,9201        |
|           | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 232      | 51,6 | 212        | 91,4 | 118             | 51,1 | 105        | 89,0 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,74         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,091        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,11         | 0,4862         | 0,6335                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,05         | 0,4690        |
|           |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 213      | 47,3 | 189        | 88,7 | 107             | 46,3 | 95         | 88,8 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 2,08         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,074       | 0,073        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,09         | 0,9888         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9888        |
|           | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 178      | 39,6 | 165        | 92,7 | 88              | 38,1 | 79         | 89,8 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 3,53         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,103        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,12         | 0,4419         | 0,2411                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,05         | 0,4162        |
|           |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 114        | 91,2 | 70              | 30,3 | 63         | 90,0 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 3,12         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,098        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,11         | 0,7851         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,09         | 0,7818        |
|           |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 79         | 84,0 | 42              | 18,2 | 39         | 92,9 | 0,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 1,48         | -0,088        | Algorithm converged. | -0,196       | 0,019        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,02         | 0,1080         |                               | 1,10          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,25         | 0,1626        |
|           |                                  | Missing                                  | 48       | 10,7 | 43         | 89,6 | 25              | 10,8 | 19         | 76,0 | 2,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 10,00        | 0,136         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,324        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,50         | 0,1802         |                               | 0,85          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,08         | 0,1263        |
|           | Vaccination status               | Yes                                      | 105      | 23,3 | 100        | 95,2 | 53              | 22,9 | 48         | 90,6 | 2,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 7,54         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,135        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,16         | 0,3087         | 0,4028                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,05         | 0,2563        |
|           |                                  | No                                       | 340      | 75,6 | 301        | 88,5 | 172             | 74,5 | 152        | 88,4 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,80         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,060        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,07         | 0,9581         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,07         | 0,9580        |
| 132 Hours | All                              | n/a                                      | 443      | 98,4 | 367        | 82,8 | 225             | 97,4 | 185        | 82,2 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,59         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,067        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,09         | 0,8419         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,8411        |
|           | Sex                              | Male                                     | 224      | 49,8 | 193        | 86,2 | 119             | 51,5 | 101        | 84,9 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,08         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,092        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,11         | 0,7492         | 0,8711                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,08         | 0,7462        |
|           |                                  | Female                                   | 219      | 48,7 | 174        | 79,5 | 106             | 45,9 | 84         | 79,2 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,80         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,092       | 0,096        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,13         | 0,9656         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,12         | 0,9656        |
|           | Age -1                           | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 52         | 85,2 | 27              | 11,7 | 19         | 70,4 | 2,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 7,22         | 0,149         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,343        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,58         | 0,1578         | 0,1020                        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,63         | 1,08         | 0,1051        |
|           |                                  | >= 18 years                              | 382      | 84,9 | 315        | 82,5 | 198             | 85,7 | 166        | 83,8 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,44         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,078       | 0,050        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,06         | 0,6719         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,6761        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 78       | 17,3 | 65         | 83,3 | 38              | 16,5 | 29         | 76,3 | 1,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 4,04                     | 0,070         | Algorithm converged. | -0,088        | 0,229        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,34         | 0,3958         | 0,3684                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,12         | 0,3676        |
|       |  | >= 20 years       | 365      | 81,1 | 302        | 82,7 | 187             | 81,0 | 156        | 83,4 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59         | 1,53                     | -0,007        | Algorithm converged. | -0,073        | 0,059        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,07         | 0,8389         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09         | 0,8401        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 139      | 30,9 | 117        | 84,2 | 71              | 30,7 | 65         | 91,5 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19         | 1,27                     | -0,074        | Algorithm converged. | -0,162        | 0,015        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,02         | 0,1029         | 0,0593                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,20         | 0,1378        |
|       |  | >= 12             | 304      | 67,6 | 250        | 82,2 | 154             | 66,7 | 120        | 77,9 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81         | 2,12                     | 0,043         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,121        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,17         | 0,2859         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,05         | 0,2687        |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 334      | 74,2 | 287        | 85,9 | 171             | 74,0 | 150        | 87,7 | 0,85                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49         | 1,48                     | -0,018        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,05         | 0,5685         | 0,2133                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,10         | 0,5772        |
|       |  | Rest of the world | 109      | 24,2 | 80         | 73,4 | 54              | 23,4 | 35         | 64,8 | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 3,02                     | 0,086         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,238        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,42         | 0,2825         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,70         | 1,11         | 0,2595        |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 367      | 81,6 | 309        | 84,2 | 185             | 80,1 | 154        | 83,2 | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 1,73                     | 0,010         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,075        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,09         | 0,7759         | 0,8153                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,07         | 0,7740        |
|       |  | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 58         | 76,3 | 40              | 17,3 | 31         | 77,5 | 0,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38         | 2,33                     | -0,012        | Algorithm converged. | -0,173        | 0,149        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,21         | 0,8850         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,25         | 0,8864        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | 2,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16         | 34,93                    | 0,143         | Algorithm converged. | -0,280        | 0,566        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,69                           | 2,10         | 0,5217         | 0,3083                        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,48         | 1,46         | 0,5302        |
|       |  | A/H3              | 384      | 85,3 | 316        | 82,3 | 191             | 82,7 | 161        | 84,3 | 0,87                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54         | 1,38                     | -0,020        | Algorithm converged. | -0,084        | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,05         | 0,5398         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,11         | 0,5481        |
|       |  | B                 | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4 | 2,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69         | 10,38                    | 0,169         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,409        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,74         | 0,1983         |                               | 0,80          | Algorithm converged. | 0,57         | 1,12         | 0,1502        |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 2,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 23,42                    | 0,139         | Algorithm converged. | -0,194        | 0,472        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,83         | 0,4410         |                               | 0,84          | Algorithm converged. | 0,55         | 1,30         | 0,3744        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 391      | 86,9 | 322        | 82,4 | 198             | 85,7 | 166        | 83,8 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,42                     | -0,015        | Algorithm converged. | -0,079        | 0,049        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,06         | 0,6467         | 0,2235                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,6517        |
|       |  | B                 | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4 | 2,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69         | 10,38                    | 0,169         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,409        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,74         | 0,1983         |                               | 0,80          | Algorithm converged. | 0,57         | 1,12         | 0,1502        |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 8               | 3,5  | 6          | 75,0 | 2,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 23,42                    | 0,139         | Algorithm converged. | -0,194        | 0,472        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,83         | 0,4410         |                               | 0,84          | Algorithm converged. | 0,55         | 1,30         | 0,3744        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                             | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|----------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                                  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|           |                                  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 188        | 81,4 | 118             | 51,1 | 101        | 85,6 | 0,74                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40         | 1,36                     | -0,042        | Algorithm converged. | -0,123        | 0,039        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,05         | 0,3051         | 0,1038                        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,16         | 0,3250        |
|           |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 179        | 84,4 | 107             | 46,3 | 84         | 78,5 | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82         | 2,69                     | 0,059         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,151        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,21         | 0,2137         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,04         | 0,1894        |
|           | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 156        | 88,1 | 88              | 38,1 | 74         | 84,1 | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68         | 2,92                     | 0,040         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,130        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,16         | 0,3839         | 0,0657                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,06         | 0,3606        |
|           |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 104        | 83,2 | 70              | 30,3 | 57         | 81,4 | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53         | 2,42                     | 0,018         | Algorithm converged. | -0,095        | 0,130        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,17         | 0,7579         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,12         | 0,7551        |
|           |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 71         | 75,5 | 42              | 18,2 | 38         | 90,5 | 0,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 1,01                     | -0,149        | Algorithm converged. | -0,274        | -0,025       | 0,83          | Algorithm converged. | 0,72                           | 0,97         | 0,0193         |                               | 1,20          | Algorithm converged. | 1,03         | 1,39         | 0,0443        |
|           |                                  | Missing                                  | 47       | 10,4 | 36         | 76,6 | 25              | 10,8 | 16         | 64,0 | 1,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 5,31                     | 0,126         | Algorithm converged. | -0,098        | 0,350        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,67         | 0,2914         |                               | 0,84          | Algorithm converged. | 0,60         | 1,17         | 0,2593        |
|           | Vaccination status               | Yes                                      | 105      | 23,3 | 90         | 85,7 | 53              | 22,9 | 46         | 86,8 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35         | 2,40                     | -0,011        | Algorithm converged. | -0,124        | 0,102        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,13         | 0,8515         | 0,7443                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,15         | 0,8538        |
|           |                                  | No                                       | 338      | 75,1 | 277        | 82,0 | 172             | 74,5 | 139        | 80,8 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 1,72                     | 0,011         | Algorithm converged. | -0,060        | 0,083        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,11         | 0,7562         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,08         | 0,7541        |
| 144 Hours | All                              | n/a                                      | 443      | 98,4 | 388        | 87,6 | 225             | 97,4 | 191        | 84,9 | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79         | 1,99                     | 0,027         | Algorithm converged. | -0,029        | 0,083        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,10         | 0,3483         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03         | 0,3329        |
|           | Sex                              | Male                                     | 224      | 49,8 | 202        | 90,2 | 119             | 51,5 | 103        | 86,6 | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 2,83                     | 0,036         | Algorithm converged. | -0,036        | 0,109        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,13         | 0,3325         | 0,7869                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,04         | 0,3095        |
|           |                                  | Female                                   | 219      | 48,7 | 186        | 84,9 | 106             | 45,9 | 88         | 83,0 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 2,16                     | 0,019         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,105        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,13         | 0,6635         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,08         | 0,6572        |
|           | Age -1                           | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 50         | 82,0 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,36                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07         | 1,77                     | -0,106        | Algorithm converged. | -0,244        | 0,032        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,76                           | 1,04         | 0,1326         | 0,0752                        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,32         | 0,1977        |
|           |                                  | >= 18 years                              | 382      | 84,9 | 338        | 88,5 | 198             | 85,7 | 166        | 83,8 | 1,48                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91         | 2,42                     | 0,046         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,107        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,13         | 0,1371         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,02         | 0,1164        |
|           | Age -2                           | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 65         | 83,3 | 38              | 16,5 | 35         | 92,1 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11         | 1,61                     | -0,088        | Algorithm converged. | -0,207        | 0,031        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,04         | 0,1494         | 0,0622                        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,27         | 0,2004        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |                |                               | CMH Test |                      |   |              |              |               |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|---|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      | Relative Risk                  |   |                |                               |          |                      |   |              |              |               |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 20 years       | 365      | 81,1 | 323        | 88,5 | 187             | 81,0 | 156        | 83,4  | 1,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,93                     | 2,52         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,012  | 0,113        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,14  | 0,1172         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,88  | 1,01         | 0,0963       |               |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 139      | 30,9 | 117        | 84,2 | 71              | 30,7 | 65         | 91,5  | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 1,27         | -0,074        | Algorithm converged. | -0,162  | 0,015        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,02  | 0,1029         | 0,0146                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,98  | 1,20         | 0,1378       |               |
|       |  | >= 12             | 304      | 67,6 | 271        | 89,1 | 154             | 66,7 | 126        | 81,8  | 1,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,06                     | 3,15         | 0,073         | Algorithm converged. | 0,003   | 0,144        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,19  | 0,0458         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,84  | 1,00         | 0,0294       |               |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 334      | 74,2 | 299        | 89,5 | 171             | 74,0 | 152        | 88,9  | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 1,93         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,051  | 0,064        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,07  | 0,8294         | 0,2331                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93  | 1,06         | 0,8280       |               |
|       |  | Rest of the world | 109      | 24,2 | 89         | 81,7 | 54              | 23,4 | 39         | 72,2  | 1,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 3,69         | 0,094         | Algorithm converged. | -0,046  | 0,234        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,36  | 0,2004         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,73  | 1,07         | 0,1689       |               |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 367      | 81,6 | 323        | 88,0 | 185             | 80,1 | 161        | 87,0  | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 1,86         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,049  | 0,069        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,08  | 0,7431         | 0,2422                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92  | 1,06         | 0,7401       |               |
|       |  | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 65         | 85,5 | 40              | 17,3 | 30         | 75,0  | 1,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 5,14         | 0,105         | Algorithm converged. | -0,051  | 0,261        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,39  | 0,2012         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,72  | 1,07         | 0,1635       |               |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 5          | 71,4 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4  | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 10,17        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,473  | 0,473        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,52                           | 1,94  | 1,0000         | NE                            | 1,00     | Algorithm converged. | 0,52  | 1,94         | 1,0000       |               |
|       |  | A/H3              | 384      | 85,3 | 339        | 88,3 | 191             | 82,7 | 165        | 86,4  | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 1,99         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,039  | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,09  | 0,5262         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92  | 1,05         | 0,5160       |               |
|       |  | B                 | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 10,38        | 0,169         | Algorithm converged. | -0,072  | 0,409        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,74  | 0,1983         |                               | 0,80     | Algorithm converged. | 0,57  | 1,12         | 0,1502       |               |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *                              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.9781692487 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                |                               |          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.9781692487 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,2286        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 391      | 86,9 | 344        | 88,0 | 198             | 85,7 | 170        | 85,9  | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 1,99         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,037  | 0,079        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,10  | 0,4777         | NE                            | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91  | 1,04         | 0,4661       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                             | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-----------|----------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                                  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|           |                                  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                                  | B  | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 10,38        | 0,169         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,409        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,74         | 0,1983         |                               |          | 0,80                 | Algorithm converged. | 0,57         | 1,12         | 0,1502        |
|           |                                  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 15         | 83,3 | 8               | 3,5  | 8          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |               |              |               | * questionable.      |                                |              |                |                               |          | * questionable.      |                      |              |              | 0,2286        |
|           | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 210        | 90,9 | 118             | 51,1 | 101        | 85,6  | 1,68                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,85                     | 3,33         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,127        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,16         | 0,1623         | 0,3592                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,02         | 0,1321       |               |
|           |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 178        | 84,0 | 107             | 46,3 | 90         | 84,1  | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 1,87         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,087        | 0,084        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,10         | 0,9724         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91                 | 1,11         | 0,9725       |               |
|           | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 160        | 90,4 | 88              | 38,1 | 76         | 86,4  | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 3,27         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,124        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,15         | 0,3511         | 0,4252                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,05         | 0,3230       |               |
|           |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 109        | 87,2 | 70              | 30,3 | 57         | 81,4  | 1,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 3,45         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,166        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,22         | 0,3037         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,06         | 0,2785       |               |
|           |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 81         | 86,2 | 42              | 18,2 | 38         | 90,5  | 0,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20                     | 2,15         | -0,043        | Algorithm converged. | -0,156        | 0,070        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,08         | 0,4525         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,92                 | 1,19         | 0,4846       |               |
|           |                                  | Missing                                  | 47       | 10,4 | 38         | 80,9 | 25              | 10,8 | 20         | 80,0  | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 3,58         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,184        | 0,201        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,29         | 0,9312         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,78                 | 1,26         | 0,9313       |               |
|           | Vaccination status               | Yes                                      | 105      | 23,3 | 95         | 90,5 | 53              | 22,9 | 44         | 83,0  | 1,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 5,12         | 0,075         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,190        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,25         | 0,2173         | 0,3490                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,80                 | 1,05         | 0,1750       |               |
|           |                                  | No                                       | 338      | 75,1 | 293        | 86,7 | 172             | 74,5 | 147        | 85,5  | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 1,88         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,076        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,09         | 0,7088         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92                 | 1,06         | 0,7050       |               |
| 156 Hours | All                              | n/a                                      | 443      | 98,4 | 374        | 84,4 | 224             | 97,0 | 183        | 81,7  | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,86         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,11         | 0,3828         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,04         | 0,3703       |               |
|           | Sex                              | Male                                     | 224      | 49,8 | 186        | 83,0 | 119             | 51,5 | 98         | 82,4  | 1,05                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,58                     | 1,89         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,091        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,12         | 0,8740         | 0,5034                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,10         | 0,8735       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Female                                   | 219      | 48,7 | 188        | 85,8  | 105             | 45,5 | 85         | 81,0 | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 2,65         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,137        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,18         | 0,2835         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,05         | 0,2585       |
|       |      | Age -1                                   |          |      |            |       |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 49         | 80,3  | 27              | 11,7 | 23         | 85,2 | 0,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 2,44         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,216       | 0,118        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,15         | 0,5659         | 0,3643                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,30         | 0,5880       |
|       |      | >= 18 years                              | 382      | 84,9 | 325        | 85,1  | 197             | 85,3 | 160        | 81,2 | 1,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 2,08         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,104        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,13         | 0,2505         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2331       |
|       |      | Age -2                                   |          |      |            |       |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 62         | 79,5  | 38              | 16,5 | 31         | 81,6 | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33                     | 2,35         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,173       | 0,131        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,18         | 0,7871         | 0,5087                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,24         | 0,7917       |
|       |      | >= 20 years                              | 365      | 81,1 | 312        | 85,5  | 186             | 80,5 | 152        | 81,7 | 1,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 2,11         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,104        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,13         | 0,2708         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2529       |
|       |      | Composite symptom score at baseline      |          |      |            |       |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | <= 11                                    | 139      | 30,9 | 119        | 85,6  | 71              | 30,7 | 63         | 88,7 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 1,81         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,125       | 0,063        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,07         | 0,5131         | 0,1693                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,15         | 0,5301       |
|       |      | >= 12                                    | 304      | 67,6 | 255        | 83,9  | 153             | 66,2 | 120        | 78,4 | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88                     | 2,34         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,132        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,18         | 0,1729         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,03         | 0,1523       |
|       |      | Geographic region                        |          |      |            |       |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Japan/Asia                               | 334      | 74,2 | 288        | 86,2  | 171             | 74,0 | 147        | 86,0 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60                     | 1,74         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,066        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,08         | 0,9358         | 0,1736                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,9356       |
|       |      | Rest of the world                        | 109      | 24,2 | 86         | 78,9  | 53              | 22,9 | 36         | 67,9 | 1,77                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 3,69         | 0,110         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,257        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,43         | 0,1600         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,06         | 0,1297       |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |       |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 80 kg                                  | 367      | 81,6 | 314        | 85,6  | 185             | 80,1 | 152        | 82,2 | 1,29                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 2,07         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,100        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,13         | 0,3162         | 0,6678                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,2994       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 76       | 16,9 | 60         | 78,9  | 39              | 16,9 | 31         | 79,5 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 2,51         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,162       | 0,151        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,21         | 0,9460         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,23         | 0,9465       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |       |                 |      |            |      |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 7          | 100,0 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H3                                     | 384      | 85,3 | 323        | 84,1  | 191             | 82,7 | 162        | 84,8 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 1,53         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,056        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,07         | 0,8259         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,8274       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level                                    | N=450    |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |               |                      |              |              |               |
|-----------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                | CMH Test     |                |                               |          |               |                      |              |              |               |
|           |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |  | B  | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 11         | 57,9 | 3,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 12,06        | 0,245         | Algorithm converged. | -0,012       | 0,501        | 1,42          | Algorithm converged. | 0,94                           | 2,15         | 0,0951         |                               |          | 0,70          | Algorithm converged. | 0,46         | 1,06         | 0,0551        |
|           |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 17,55        | 0,032         | Algorithm converged. | -0,265       | 0,329        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,46         | 0,8357         |                               |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,68         | 1,36         | 0,8299        |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 391      | 86,9 | 330        | 84,4 | 198             | 85,7 | 166        | 83,8 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,66         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,08         | 0,8609         | 0,1888                        |          | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,8602        |
|           |  | B  | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 11         | 57,9 | 3,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 12,06        | 0,245         | Algorithm converged. | -0,012       | 0,501        | 1,42          | Algorithm converged. | 0,94                           | 2,15         | 0,0951         |                               |          | 0,70          | Algorithm converged. | 0,46         | 1,06         | 0,0551        |
|           |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 17,55        | 0,032         | Algorithm converged. | -0,265       | 0,329        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,46         | 0,8357         |                               |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,68         | 1,36         | 0,8299        |
|           | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 196        | 84,8 | 117             | 50,6 | 94         | 80,3 | 1,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,45         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,131        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,17         | 0,3078         | 0,5481                        |          | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,05         | 0,2873        |
|           |  | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 178        | 84,0 | 107             | 46,3 | 89         | 83,2 | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,98         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,094        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,12         | 0,8589         |                               |          | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,10         | 0,8580        |
|           | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 152        | 85,9 | 88              | 38,1 | 71         | 80,7 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,87         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,149        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,20         | 0,3018         | 0,1963                        |          | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,06         | 0,2765        |
|           |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 112        | 89,6 | 70              | 30,3 | 58         | 82,9 | 1,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 4,15         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,171        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,22         | 0,2094         |                               |          | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,04         | 0,1778        |
|           |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 72         | 76,6 | 42              | 18,2 | 36         | 85,7 | 0,55                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 1,46         | -0,091        | Algorithm converged. | -0,227       | 0,045        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,76                           | 1,06         | 0,1856         |                               |          | 1,12          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,32         | 0,2261        |
|           |  | Missing                                  | 47       | 10,4 | 38         | 80,9 | 24              | 10,4 | 18         | 75,0 | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 4,56         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,148       | 0,265        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,41         | 0,5851         |                               |          | 0,93          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,21         | 0,5705        |
|           | Vaccination status                       | Yes                                      | 105      | 23,3 | 94         | 89,5 | 53              | 22,9 | 46         | 86,8 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 3,57         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,136        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,17         | 0,6236         | 0,9750                        |          | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,10         | 0,6110        |
|           |  | No                                       | 338      | 75,1 | 280        | 82,8 | 171             | 74,0 | 137        | 80,1 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,92         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,099        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,13         | 0,4619         |                               |          | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,06         | 0,4512        |
| 168 Hours | All                                      | n/a                                      | 443      | 98,4 | 392        | 88,5 | 224             | 97,0 | 190        | 84,8 | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,19         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,11         | 0,2005         |                               |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,02         | 0,1802        |
|           | Sex                                      | Male                                     | 224      | 49,8 | 198        | 88,4 | 119             | 51,5 | 102        | 85,7 | 1,27                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,45         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,102        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,13         | 0,4900         | 0,7102                        |          | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,06         | 0,4764        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Female                                   | 219      | 48,7 | 194        | 88,6 | 105             | 45,5 | 88         | 83,8 | 1,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,92         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,130        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,16         | 0,2608         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,04         | 0,2318       |
|       |      | Age -1                                   |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 49         | 80,3 | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 1,98         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,241       | 0,069        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,08         | 0,2761         | 0,1311                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,33         | 0,3274       |
|       |      | >= 18 years                              | 382      | 84,9 | 343        | 89,8 | 197             | 85,3 | 166        | 84,3 | 1,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,73         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,114        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,14         | 0,0719         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,01         | 0,0535       |
|       |      | Age -2                                   |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 64         | 82,1 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 0,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 1,76         | -0,074        | Algorithm converged. | -0,204       | 0,055        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,07         | 0,2596         | 0,0898                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,27         | 0,3022       |
|       |      | >= 20 years                              | 365      | 81,1 | 328        | 89,9 | 186             | 80,5 | 156        | 83,9 | 1,70                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 2,86         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,001       | 0,121        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,15         | 0,0597         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0420       |
|       |      | Composite symptom score at baseline      |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | <= 11                                    | 139      | 30,9 | 121        | 87,1 | 71              | 30,7 | 65         | 91,5 | 0,62                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,64         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,130       | 0,040        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,05         | 0,3007         | 0,0405                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,16         | 0,3335       |
|       |      | >= 12                                    | 304      | 67,6 | 271        | 89,1 | 153             | 66,2 | 125        | 81,7 | 1,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 3,18         | 0,074         | Algorithm converged. | 0,004        | 0,145        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,19         | 0,0434         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,00         | 0,0274       |
|       |      | Geographic region                        |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Japan/Asia                               | 334      | 74,2 | 300        | 89,8 | 171             | 74,0 | 157        | 91,8 | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,51         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,072       | 0,032        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,04         | 0,4546         | 0,0017                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,08         | 0,4704       |
|       |      | Rest of the world                        | 109      | 24,2 | 92         | 84,4 | 53              | 22,9 | 33         | 62,3 | 3,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,54                     | 7,01         | 0,221         | Algorithm converged. | 0,074        | 0,369        | 1,36          | Algorithm converged. | 1,08                           | 1,70         | 0,0079         |                               | 0,74     | Algorithm converged. | 0,59               | 0,92         | 0,0017       |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 80 kg                                  | 367      | 81,6 | 325        | 88,6 | 185             | 80,1 | 161        | 87,0 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,97         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,09         | 0,6088         | 0,1277                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6016       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 76       | 16,9 | 67         | 88,2 | 39              | 16,9 | 29         | 74,4 | 2,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 6,98         | 0,138         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,293        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,45         | 0,0984         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,03         | 0,0604       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |      |                 |      |            |      |                                |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 5          | 71,4 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 10,17        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,473       | 0,473        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,52                           | 1,94         | 1,0000         | NE                            | 1,00     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,94         | 1,0000       |
|       |      | A/H3                                     | 384      | 85,3 | 343        | 89,3 | 191             | 82,7 | 168        | 88,0 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,97         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,08         | 0,6311         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6244       |
|       |      | B  | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 10         | 52,6 | 5,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,41                     | 19,31        | 0,327         | Algorithm converged. | 0,073        | 0,581        | 1,62          | Algorithm converged. | 1,03                           | 2,54         | 0,0350         |                               | 0,62     | Algorithm converged. | 0,39               | 0,97         | 0,0104       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 180 Hours | All                                      | n/a               | 443      | 98,4 | 370        | 83,5 | 224             | 97,0 | 189        | 84,4 | 0,94                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,46         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,067       | 0,050        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,06         | 0,7756         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,08         | 0,7776       |
|           | Sex                                      | Male              | 224      | 49,8 | 187        | 83,5 | 119             | 51,5 | 103        | 86,6 | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,48         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,109       | 0,048        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,06         | 0,4398         | 0,4333                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,14         | 0,4543       |
|           |  | Female            | 219      | 48,7 | 183        | 83,6 | 105             | 45,5 | 86         | 81,9 | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,07         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,105        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,14         | 0,7147         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,09         | 0,7105       |
|           | Age -1                                   | < 18 years        | 61       | 13,6 | 51         | 83,6 | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 0,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 2,53         | -0,053        | Algorithm converged. | -0,203       | 0,098        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,12         | 0,4891         | 0,5593                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,26         | 0,5219       |
|           |  | >= 18 years       | 382      | 84,9 | 319        | 83,5 | 197             | 85,3 | 165        | 83,8 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,56         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,066       | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,08         | 0,9389         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9391       |
|           | Age -2                                   | < 20 years        | 78       | 17,3 | 63         | 80,8 | 38              | 16,5 | 35         | 92,1 | 0,36                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 1,33         | -0,113        | Algorithm converged. | -0,236       | 0,009        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,76                           | 1,01         | 0,0714         | 0,0933                        | 1,14     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,32         | 0,1151       |
|           |  | >= 20 years       | 365      | 81,1 | 307        | 84,1 | 186             | 80,5 | 154        | 82,8 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,77         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,079        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,10         | 0,6970         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,6935       |
|           | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 139      | 30,9 | 118        | 84,9 | 71              | 30,7 | 60         | 84,5 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,28         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,099       | 0,107        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,13         | 0,9417         | 0,7757                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,9416       |
|           |  | >= 12             | 304      | 67,6 | 252        | 82,9 | 153             | 66,2 | 129        | 84,3 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,53         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,086       | 0,057        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,07         | 0,6966         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,11         | 0,7010       |
|           | Geographic region                        | Japan/Asia        | 334      | 74,2 | 291        | 87,1 | 171             | 74,0 | 151        | 88,3 | 0,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,58         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,072       | 0,048        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,06         | 0,7002         | 0,8248                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,7048       |
|           |  | Rest of the world | 109      | 24,2 | 79         | 72,5 | 53              | 22,9 | 38         | 71,7 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,16         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,140       | 0,155        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,24         | 0,9177         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,21         | 0,9175       |
|           | Body weight                              | < 80 kg           | 367      | 81,6 | 308        | 83,9 | 185             | 80,1 | 157        | 84,9 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,52         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,054        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,07         | 0,7724         | 0,9572                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,7747       |
|           |  | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 62         | 81,6 | 39              | 16,9 | 32         | 82,1 | 0,97                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,64         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,153       | 0,144        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,19         | 0,9503         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,21         | 0,9507       |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 6          | 85,7 | 7               | 3,0  | 5          | 71,4 | 2,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 34,93        | 0,143         | Algorithm converged. | -0,280       | 0,566        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,69                           | 2,10         | 0,5217         | 0,2794                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,46         | 0,5302       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |
|           |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |  | A/H3                                     | 384      | 85,3 | 323        | 84,1 | 191             | 82,7 | 166        | 86,9 | 0,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,32         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,032        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,04         | 0,3607         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,11         | 0,3763        |
|           |  | B  | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2 | 2,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 9,82         | 0,192         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,444        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,90         | 0,1677         |                               | 0,77          | Algorithm converged. | 0,53         | 1,12         | 0,1229        |
|           |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 4,57         | -0,135        | Algorithm converged. | -0,467       | 0,197        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,28         | 0,4204         |                               | 1,19          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,80         | 0,4871        |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 391      | 86,9 | 329        | 84,1 | 198             | 85,7 | 171        | 86,4 | 0,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,37         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,038        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,05         | 0,4665         | 0,2015                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,10         | 0,4776        |
|           |  | B  | 34       | 7,6  | 28         | 82,4 | 19              | 8,2  | 12         | 63,2 | 2,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 9,82         | 0,192         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,444        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,90         | 0,1677         |                               | 0,77          | Algorithm converged. | 0,53         | 1,12         | 0,1229        |
|           |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 13         | 72,2 | 7               | 3,0  | 6          | 85,7 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 4,57         | -0,135        | Algorithm converged. | -0,467       | 0,197        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,28         | 0,4204         |                               | 1,19          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,80         | 0,4871        |
|           | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 196        | 84,8 | 117             | 50,6 | 97         | 82,9 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,11         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,063       | 0,102        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,13         | 0,6455         | 0,3292                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,08         | 0,6393        |
|           |  | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 174        | 82,1 | 107             | 46,3 | 92         | 86,0 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,43         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,123       | 0,045        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,05         | 0,3576         |                               | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,16         | 0,3770        |
|           | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 154        | 87,0 | 88              | 38,1 | 71         | 80,7 | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 3,19         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,159        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,21         | 0,2063         | 0,2117                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,04         | 0,1765        |
|           |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 108        | 86,4 | 70              | 30,3 | 64         | 91,4 | 0,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 1,59         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,139       | 0,039        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,04         | 0,2671         |                               | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,17         | 0,2976        |
|           |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 73         | 77,7 | 42              | 18,2 | 34         | 81,0 | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,03         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,179       | 0,113        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,15         | 0,6555         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,25         | 0,6661        |
|           |  | Missing                                  | 47       | 10,4 | 35         | 74,5 | 24              | 10,4 | 20         | 83,3 | 0,58                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 2,05         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,283       | 0,106        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,70                           | 1,14         | 0,3683         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,43         | 0,4010        |
|           | Vaccination status                       | Yes                                      | 105      | 23,3 | 95         | 90,5 | 53              | 22,9 | 46         | 86,8 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 4,04         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,144        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,18         | 0,5042         | 0,3486                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,08         | 0,4819        |
|           |  | No                                       | 338      | 75,1 | 275        | 81,4 | 171             | 74,0 | 143        | 83,6 | 0,85                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,39         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,092       | 0,047        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,06         | 0,5202         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,12         | 0,5292        |
| 192 Hours | All                                      | n/a                                      | 443      | 98,4 | 397        | 89,6 | 224             | 97,0 | 187        | 83,5 | 1,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 2,72         | 0,061         | Algorithm converged. | 0,005        | 0,118        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,15         | 0,0361         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,00         | 0,0235        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |               |                    |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|---------------|--------------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                  |              | 95% CI         |                               |          | p-value (cmh)   |               |                    |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          |   | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL |
|       | Sex                                      | Male              | 224      | 49,8 | 199        | 88,8  | 119             | 51,5 | 102        | 85,7 | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,57         | 0,031         | Algorithm converged.  | -0,044       | 0,106        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,95                           | 1,13         | 0,4188         | 0,2714                        | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,88          | 1,05               | 0,4014       |
|       |  | Female            | 219      | 48,7 | 198        | 90,4  | 105             | 45,5 | 85         | 81,0 | 2,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,14                     | 4,31         | 0,095         | Algorithm converged.  | 0,010        | 0,179        | 1,12          | Algorithm converged.  | 1,01                           | 1,24         | 0,0343         |                               | 0,90     | Algorithm converged.  | 0,81          | 0,99               | 0,0167       |
|       | Age -1                                   | < 18 years        | 61       | 13,6 | 49         | 80,3  | 27              | 11,7 | 24         | 88,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 1,98         | -0,086        | Algorithm converged.  | -0,241       | 0,069        | 0,90          | Algorithm converged.  | 0,75                           | 1,08         | 0,2761         | 0,0775                        | 1,11     | Algorithm converged.  | 0,92          | 1,33               | 0,3274       |
|       |  | >= 18 years       | 382      | 84,9 | 348        | 91,1  | 197             | 85,3 | 163        | 82,7 | 2,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,28                     | 3,56         | 0,084         | Algorithm converged.  | 0,024        | 0,144        | 1,10          | Algorithm converged.  | 1,03                           | 1,18         | 0,0079         |                               | 0,91     | Algorithm converged.  | 0,85          | 0,98               | 0,0031       |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 78       | 17,3 | 65         | 83,3  | 38              | 16,5 | 33         | 86,8 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 2,31         | -0,035        | Algorithm converged.  | -0,171       | 0,101        | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,82                           | 1,12         | 0,6104         | 0,1569                        | 1,04     | Algorithm converged.  | 0,89          | 1,22               | 0,6257       |
|       |  | >= 20 years       | 365      | 81,1 | 332        | 91,0  | 186             | 80,5 | 154        | 82,8 | 2,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,24                     | 3,52         | 0,082         | Algorithm converged.  | 0,020        | 0,143        | 1,10          | Algorithm converged.  | 1,02                           | 1,18         | 0,0116         |                               | 0,91     | Algorithm converged.  | 0,85          | 0,98               | 0,0050       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 139      | 30,9 | 125        | 89,9  | 71              | 30,7 | 61         | 85,9 | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 3,48         | 0,040         | Algorithm converged.  | -0,055       | 0,135        | 1,05          | Algorithm converged.  | 0,94                           | 1,17         | 0,4134         | 0,5988                        | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,86          | 1,07               | 0,3884       |
|       |  | >= 12             | 304      | 67,6 | 272        | 89,5  | 153             | 66,2 | 126        | 82,4 | 1,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,05                     | 3,17         | 0,071         | Algorithm converged.  | 0,002        | 0,141        | 1,09          | Algorithm converged.  | 1,00                           | 1,18         | 0,0498         |                               | 0,92     | Algorithm converged.  | 0,85          | 1,00               | 0,0324       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 334      | 74,2 | 302        | 90,4  | 171             | 74,0 | 150        | 87,7 | 1,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 2,37         | 0,027         | Algorithm converged.  | -0,031       | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                           | 1,10         | 0,3684         | 0,0428                        | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,91          | 1,04               | 0,3493       |
|       |  | Rest of the world | 109      | 24,2 | 95         | 87,2  | 53              | 22,9 | 37         | 69,8 | 2,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,30                     | 6,61         | 0,173         | Algorithm converged.  | 0,035        | 0,312        | 1,25          | Algorithm converged.  | 1,03                           | 1,51         | 0,0229         |                               | 0,80     | Algorithm converged.  | 0,66          | 0,97               | 0,0079       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 367      | 81,6 | 333        | 90,7  | 185             | 80,1 | 157        | 84,9 | 1,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,02                     | 2,98         | 0,059         | Algorithm converged.  | -0,001       | 0,118        | 1,07          | Algorithm converged.  | 1,00                           | 1,15         | 0,0577         | 0,8230                        | 0,94     | Algorithm converged.  | 0,87          | 1,00               | 0,0394       |
|       |  | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 64         | 84,2  | 39              | 16,9 | 30         | 76,9 | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 4,21         | 0,073         | Algorithm converged.  | -0,083       | 0,228        | 1,09          | Algorithm converged.  | 0,90                           | 1,33         | 0,3692         |                               | 0,91     | Algorithm converged.  | 0,75          | 1,11               | 0,3404       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 7        | 1,6  | 7          | 100,0 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                    | 0,0597       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |  |                    |              |              |               |   |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test  |                    |              |              |        |      |   |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|--|--------------------|--------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------------|--------------|--------------|--------|------|---|------|------|--------|
| Visit | Name                                     | Level                                    | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |  | Relative Risk      |              |              |               |   | Relative Risk |                                |                |                               | p-value (cmh) |   |                    |              |              |        |      |   |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |      |   |      |      |        |
|       |  | A/H3                                     | 384      | 85,3 | 345        | 89,8 | 191             | 82,7 | 163        | 85,3  | 1,52                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,90               | 2,56         | 0,045        |               | Algorithm converged.  | -0,014        | 0,104                          | 1,05           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,98               | 1,13         | 0,1366       |        | 0,95 | Algorithm converged.                                | 0,89 | 1,02 | 0,1132 |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,68                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69               | 10,38        | 0,169        |               | Algorithm converged.  | -0,072        | 0,409                          | 1,25           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,74         | 0,1983       |        | 0,80 | Algorithm converged.                                | 0,57 | 1,12 | 0,1502 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              |                    |                          |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |              |              | *             | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                                |                | *                             |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              |              | *      |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |      | 0,3676 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 391      | 86,9 | 352        | 90,0 | 198             | 85,7 | 167        | 84,3  | 1,68                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,01               | 2,78         | 0,057        |               | Algorithm converged.  | -0,002        | 0,116                          | 1,07           |                               | NE            | Algorithm converged.                                | 1,00               | 1,14         | 0,0621       |        | 0,94 | Algorithm converged.                                | 0,87 | 1,00 | 0,0443 |
|       |  | B  | 34       | 7,6  | 29         | 85,3 | 19              | 8,2  | 13         | 68,4  | 2,68                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69               | 10,38        | 0,169        |               | Algorithm converged.  | -0,072        | 0,409                          | 1,25           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,74         | 0,1983       |        | 0,80 | Algorithm converged.                                | 0,57 | 1,12 | 0,1502 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 16         | 88,9 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              |                    |                          |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |              |              | *             | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                                |                | *                             |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              |              | *      |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |      | 0,3676 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 210        | 90,9 | 117             | 50,6 | 99         | 84,6  | 1,82                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,93               | 3,57         | 0,063        |               | Algorithm converged.  | -0,012        | 0,138                          | 1,07           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,98               | 1,17         | 0,1075       | 0,9797 | 0,93 | Algorithm converged.                                | 0,85 | 1,02 | 0,0791 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 212      | 47,1 | 187        | 88,2 | 107             | 46,3 | 88         | 82,2  | 1,62                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84               | 3,09         | 0,060        |               | Algorithm converged.  | -0,025        | 0,144                          | 1,07           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,97               | 1,19         | 0,1737       |        | 0,93 | Algorithm converged.                                | 0,84 | 1,03 | 0,1453 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 177      | 39,3 | 161        | 91,0 | 88              | 38,1 | 77         | 87,5  | 1,44                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64               | 3,25         | 0,035        |               | Algorithm converged.  | -0,046        | 0,116                          | 1,04           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,95               | 1,14         | 0,4067       | 0,8124 | 0,96 | Algorithm converged.                                | 0,88 | 1,05 | 0,3814 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 113        | 90,4 | 70              | 30,3 | 58         | 82,9  | 1,95                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82               | 4,61         | 0,075        |               | Algorithm converged.  | -0,027        | 0,178                          | 1,09           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,97               | 1,23         | 0,1578       |        | 0,92 | Algorithm converged.                                | 0,81 | 1,03 | 0,1250 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 94       | 20,9 | 82         | 87,2 | 42              | 18,2 | 35         | 83,3  | 1,37                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50               | 3,76         | 0,039        |               | Algorithm converged.  | -0,092        | 0,170                          | 1,05           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,22         | 0,5650       |        | 0,96 | Algorithm converged.                                | 0,82 | 1,12 | 0,5459 |
|       |  | Missing                                  | 47       | 10,4 | 41         | 87,2 | 24              | 10,4 | 17         | 70,8  | 2,81                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82               | 9,61         | 0,164        |               | Algorithm converged.  | -0,041        | 0,369                          | 1,23           |                               |               | Algorithm converged.                                | 0,93               | 1,63         | 0,1435       |        | 0,81 | Algorithm converged.                                | 0,61 | 1,07 | 0,0933 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |               |                    |              |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|---------------|--------------------|--------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | 95% CI         |                               |          | p-value (cmh)        |               |                    |              |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          |                      | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL |
|           | Vaccination status                  | Yes               | 105      | 23,3 | 97         | 92,4 | 53              | 22,9 | 45         | 84,9 | 2,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 6,11         | 0,075         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,184        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,23         | 0,1897         | 0,8119                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,81          | 1,04               | 0,1427       |
|           |                                     | No                | 338      | 75,1 | 300        | 88,8 | 171             | 74,0 | 142        | 83,0 | 1,61                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,72         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,008       | 0,123        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,16         | 0,0928         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87          | 1,01               | 0,0719       |
| 204 Hours | All                                 | n/a               | 440      | 97,8 | 209        | 47,5 | 223             | 96,5 | 106        | 47,5 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,38         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,080        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,18         | 0,9935         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,84          | 1,19               | 0,9935       |
|           | Sex                                 | Male              | 223      | 49,6 | 115        | 51,6 | 119             | 51,5 | 50         | 42,0 | 1,47                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 2,30         | 0,096         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,206        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,57         | 0,1032         | 0,0145                        | 0,81     | Algorithm converged. | 0,64          | 1,04               | 0,0927       |
|           |                                     | Female            | 217      | 48,2 | 94         | 43,3 | 104             | 45,0 | 56         | 53,8 | 0,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,05         | -0,105        | Algorithm converged. | -0,222       | 0,011        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,02         | 0,0686         |                               | 1,24     | Algorithm converged. | 0,98          | 1,57               | 0,0773       |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 61       | 13,6 | 33         | 54,1 | 27              | 11,7 | 11         | 40,7 | 1,71                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 4,29         | 0,134         | Algorithm converged. | -0,090       | 0,357        | 1,33          | Algorithm converged. | 0,80                           | 2,21         | 0,2761         | 0,2123                        | 0,75     | Algorithm converged. | 0,45          | 1,25               | 0,2505       |
|           |                                     | >= 18 years       | 379      | 84,2 | 176        | 46,4 | 196             | 84,8 | 95         | 48,5 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,30         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,106       | 0,066        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,15         | 0,6417         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,87          | 1,25               | 0,6440       |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 78       | 17,3 | 41         | 52,6 | 38              | 16,5 | 16         | 42,1 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 3,33         | 0,105         | Algorithm converged. | -0,088       | 0,297        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,92         | 0,3100         | 0,2421                        | 0,80     | Algorithm converged. | 0,52          | 1,23               | 0,2924       |
|           |                                     | >= 20 years       | 362      | 80,4 | 168        | 46,4 | 185             | 80,1 | 90         | 48,6 | 0,91                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,30         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,111       | 0,066        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,15         | 0,6173         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,87          | 1,26               | 0,6199       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 138      | 30,7 | 59         | 42,8 | 71              | 30,7 | 37         | 52,1 | 0,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,22         | -0,094        | Algorithm converged. | -0,236       | 0,049        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,61                           | 1,10         | 0,1884         | 0,1220                        | 1,22     | Algorithm converged. | 0,91          | 1,64               | 0,1996       |
|           |                                     | >= 12             | 302      | 67,1 | 150        | 49,7 | 152             | 65,8 | 69         | 45,4 | 1,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,75         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,140        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,35         | 0,3966         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,74          | 1,13               | 0,3903       |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 333      | 74,0 | 164        | 49,2 | 171             | 74,0 | 80         | 46,8 | 1,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,60         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,117        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,28         | 0,6029         | 0,2803                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,78          | 1,15               | 0,6003       |
|           |                                     | Rest of the world | 107      | 23,8 | 45         | 42,1 | 52              | 22,5 | 26         | 50,0 | 0,73                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,41         | -0,079        | Algorithm converged. | -0,244       | 0,086        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,59                           | 1,20         | 0,3342         |                               | 1,19     | Algorithm converged. | 0,84          | 1,69               | 0,3460       |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 364      | 80,9 | 174        | 47,8 | 185             | 80,1 | 85         | 45,9 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,54         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,107        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,26         | 0,6823         | 0,3101                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,80          | 1,16               | 0,6807       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |   |                    |              |              |                      |                    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |                      |                    | Relative Risk                  |              | CMH Test             |                               |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       |  | >= 80 kg                                 | 76       | 16,9 | 35         | 46,1 | 38              | 16,5 | 21         | 55,3 | 0,69                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32               | 1,51         | -0,092       | Algorithm converged. | -0,286             | 0,102                          | 0,83         | Algorithm converged. | 0,57                          | 1,21          | 0,3414             |              | 1,20         | Algorithm converged. | 0,82 | 1,75 | 0,3559 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 3          | 42,9 | 6               | 2,6  | 4          | 66,7 | 0,38                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04               | 3,61         | -0,238       | Algorithm converged. | -0,764             | 0,288                          | 0,64         | Algorithm converged. | 0,23                          | 1,79          | 0,3985             | -            | 1,56         | Algorithm converged. | 0,56 | 4,34 | 0,4095 |
|       |  | A/H3                                     | 382      | 84,9 | 185        | 48,4 | 191             | 82,7 | 91         | 47,6 | 1,03                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73               | 1,46         | 0,008        | Algorithm converged. | -0,079             | 0,095                          | 1,02         | Algorithm converged. | 0,85                          | 1,22          | 0,8596             |              | 0,98         | Algorithm converged. | 0,82 | 1,18 | 0,8593 |
|       |  | B  | 33       | 7,3  | 13         | 39,4 | 19              | 8,2  | 7          | 36,8 | 1,11                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35               | 3,57         | 0,026        | Algorithm converged. | -0,248             | 0,299                          | 1,07         | Algorithm converged. | 0,52                          | 2,21          | 0,8563             |              | 0,94         | Algorithm converged. | 0,45 | 1,93 | 0,8569 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 8          | 44,4 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | 0,60                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10               | 3,49         | -0,127       | Algorithm converged. | -0,560             | 0,306                          | 0,78         | Algorithm converged. | 0,34                          | 1,77          | 0,5498             |              | 1,29         | Algorithm converged. | 0,56 | 2,93 | 0,5761 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 389      | 86,4 | 188        | 48,3 | 197             | 85,3 | 95         | 48,2 | 1,00                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71               | 1,42         | 0,001        | Algorithm converged. | -0,085             | 0,087                          | 1,00         | Algorithm converged. | 0,84                          | 1,20          | 0,9807             | 0,8360       | 1,00         | Algorithm converged. | 0,84 | 1,19 | 0,9807 |
|       |  | B  | 33       | 7,3  | 13         | 39,4 | 19              | 8,2  | 7          | 36,8 | 1,11                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35               | 3,57         | 0,026        | Algorithm converged. | -0,248             | 0,299                          | 1,07         | Algorithm converged. | 0,52                          | 2,21          | 0,8563             |              | 0,94         | Algorithm converged. | 0,45 | 1,93 | 0,8569 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 8          | 44,4 | 7               | 3,0  | 4          | 57,1 | 0,60                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10               | 3,49         | -0,127       | Algorithm converged. | -0,560             | 0,306                          | 0,78         | Algorithm converged. | 0,34                          | 1,77          | 0,5498             |              | 1,29         | Algorithm converged. | 0,56 | 2,93 | 0,5761 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 115        | 49,8 | 116             | 50,2 | 53         | 45,7 | 1,18                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75               | 1,84         | 0,041        | Algorithm converged. | -0,070             | 0,152                          | 1,09         | Algorithm converged. | 0,86                          | 1,38          | 0,4778             | 0,2924       | 0,92         | Algorithm converged. | 0,72 | 1,16 | 0,4722 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 209      | 46,4 | 94         | 45,0 | 107             | 46,3 | 53         | 49,5 | 0,83                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52               | 1,33         | -0,046       | Algorithm converged. | -0,162             | 0,071                          | 0,91         | Algorithm converged. | 0,71                          | 1,16          | 0,4364             |              | 1,10         | Algorithm converged. | 0,86 | 1,40 | 0,4429 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 176      | 39,1 | 83         | 47,2 | 88              | 38,1 | 43         | 48,9 | 0,93                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56               | 1,56         | -0,017       | Algorithm converged. | -0,145             | 0,111                          | 0,97         | Algorithm converged. | 0,74                          | 1,26          | 0,7927             | 0,5646       | 1,04         | Algorithm converged. | 0,80 | 1,35 | 0,7942 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 55         | 44,0 | 70              | 30,3 | 26         | 37,1 | 1,33                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73               | 2,42         | 0,069        | Algorithm converged. | -0,074             | 0,211                          | 1,18         | Algorithm converged. | 0,82                          | 1,70          | 0,3607             |              | 0,84         | Algorithm converged. | 0,59 | 1,21 | 0,3525 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 93       | 20,7 | 47         | 50,5 | 42              | 18,2 | 23         | 54,8 | 0,84                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41               | 1,75         | -0,042       | Algorithm converged. | -0,224             | 0,139                          | 0,92         | Algorithm converged. | 0,66                          | 1,30          | 0,6441             |              | 1,08         | Algorithm converged. | 0,77 | 1,52 | 0,6505 |
|       |  | Missing                                  | 46       | 10,2 | 24         | 52,2 | 23              | 10,0 | 14         | 60,9 | 0,70                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25               | 1,94         | -0,087       | Algorithm converged. | -0,333             | 0,159                          | 0,86         | Algorithm converged. | 0,56                          | 1,32          | 0,4811             |              | 1,17         | Algorithm converged. | 0,76 | 1,79 | 0,4968 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 105      | 23,3 | 53         | 50,5 | 53              | 22,9 | 25         | 47,2 | 1,14                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59               | 2,21         | 0,033        | Algorithm converged. | -0,132             | 0,198                          | 1,07         | Algorithm converged. | 0,76                          | 1,51          | 0,6980             | 0,6492       | 0,93         | Algorithm converged. | 0,66 | 1,32 | 0,6956 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                                     | No                | 335      | 74,4 | 156        | 46,6 | 170             | 73,6 | 81         | 47,6 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,39         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,103       | 0,081        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,19         | 0,8177         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,24         | 0,8184        |
| 216 Hours | All                                 | n/a               | 440      | 97,8 | 217        | 49,3 | 223             | 96,5 | 106        | 47,5 | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,48         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,063       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,23         | 0,6659         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,14         | 0,6643        |
|           | Sex                                 | Male              | 223      | 49,6 | 104        | 46,6 | 119             | 51,5 | 61         | 51,3 | 0,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,30         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,157       | 0,065        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,73                           | 1,14         | 0,4092         | 0,1033                        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,38         | 0,4157        |
|           |                                     | Female            | 217      | 48,2 | 113        | 52,1 | 104             | 45,0 | 45         | 43,3 | 1,42                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,28         | 0,088         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,204        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,55         | 0,1536         |                               | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,07         | 0,1404        |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 61       | 13,6 | 27         | 44,3 | 27              | 11,7 | 14         | 51,9 | 0,74                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,83         | -0,076        | Algorithm converged. | -0,302       | 0,150        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,54                           | 1,35         | 0,4999         | 0,3866                        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,74         | 1,86         | 0,5128        |
|           |                                     | >= 18 years       | 379      | 84,2 | 190        | 50,1 | 196             | 84,8 | 92         | 46,9 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,60         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,118        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,28         | 0,4725         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,12         | 0,4682        |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 78       | 17,3 | 36         | 46,2 | 38              | 16,5 | 20         | 52,6 | 0,77                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 1,68         | -0,065        | Algorithm converged. | -0,258       | 0,129        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,60                           | 1,29         | 0,5041         | 0,3589                        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,68         | 0,5141        |
|           |                                     | >= 20 years       | 362      | 80,4 | 181        | 50,0 | 185             | 80,1 | 86         | 46,5 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,64         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,124        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,30         | 0,4421         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,12         | 0,4371        |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 138      | 30,7 | 70         | 50,7 | 71              | 30,7 | 30         | 42,3 | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,51         | 0,085         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,227        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,65         | 0,2598         | 0,2643                        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,61         | 1,14         | 0,2467        |
|           |                                     | >= 12             | 302      | 67,1 | 147        | 48,7 | 152             | 65,8 | 76         | 50,0 | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,40         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,111       | 0,084        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,19         | 0,7891         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,25         | 0,7902        |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 333      | 74,0 | 164        | 49,2 | 171             | 74,0 | 85         | 49,7 | 0,98                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,42         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,097       | 0,088        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,19         | 0,9223         | 0,3132                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,22         | 0,9224        |
|           |                                     | Rest of the world | 107      | 23,8 | 53         | 49,5 | 52              | 22,5 | 21         | 40,4 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,83         | 0,091         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,255        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,80         | 0,2943         |                               | 0,82          | Algorithm converged. | 0,56         | 1,19         | 0,2795        |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 364      | 80,9 | 176        | 48,4 | 185             | 80,1 | 88         | 47,6 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,47         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,096        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,22         | 0,8624         | 0,6038                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,18         | 0,8621        |
|           |                                     | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 41         | 53,9 | 38              | 16,5 | 18         | 47,4 | 1,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,84         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,129       | 0,260        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,77                           | 1,69         | 0,5180         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,59         | 1,30         | 0,5094        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |        |      |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------|------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |        |      |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |      |                      |      |      |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 7        | 1,6  | 4          | 57,1 | 6               | 2,6  | 1          | 16,7 | 6,67                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49               | 91,32        | 0,405        |               | Algorithm converged. | -0,068                         | 0,877        | 3,43           |                               |               | Algorithm converged. | 0,51         | 22,94        | 0,2039        | -      | 0,29 | Algorithm converged. | 0,04 | 1,95 | 0,1508 |
|       |  | A/H3                                     | 382      | 84,9 | 186        | 48,7 | 191             | 82,7 | 96         | 50,3 | 0,94                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66               | 1,33         | -0,016       |               | Algorithm converged. | -0,103                         | 0,071        | 0,97           |                               |               | Algorithm converged. | 0,81         | 1,15         | 0,7216        |        | 1,03 | Algorithm converged. | 0,87 | 1,23 | 0,7232 |
|       |  | B  | 33       | 7,3  | 17         | 51,5 | 19              | 8,2  | 7          | 36,8 | 1,82                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57               | 5,78         | 0,147        |               | Algorithm converged. | -0,129                         | 0,423        | 1,40           |                               |               | Algorithm converged. | 0,71         | 2,75         | 0,3306        |        | 0,72 | Algorithm converged. | 0,36 | 1,41 | 0,3115 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 10         | 55,6 | 7               | 3,0  | 2          | 28,6 | 3,12                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47               | 20,58        | 0,270        |               | Algorithm converged. | -0,136                         | 0,676        | 1,94           |                               |               | Algorithm converged. | 0,56         | 6,73         | 0,2940        |        | 0,51 | Algorithm converged. | 0,15 | 1,78 | 0,2348 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 389      | 86,4 | 190        | 48,8 | 197             | 85,3 | 97         | 49,2 | 0,98                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70               | 1,39         | -0,004       |               | Algorithm converged. | -0,090                         | 0,082        | 0,99           |                               |               | Algorithm converged. | 0,83         | 1,18         | 0,9278        | 0,3008 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,85 | 1,20 | 0,9280 |
|       |  | B  | 33       | 7,3  | 17         | 51,5 | 19              | 8,2  | 7          | 36,8 | 1,82                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57               | 5,78         | 0,147        |               | Algorithm converged. | -0,129                         | 0,423        | 1,40           |                               |               | Algorithm converged. | 0,71         | 2,75         | 0,3306        |        | 0,72 | Algorithm converged. | 0,36 | 1,41 | 0,3115 |
|       |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 10         | 55,6 | 7               | 3,0  | 2          | 28,6 | 3,12                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47               | 20,58        | 0,270        |               | Algorithm converged. | -0,136                         | 0,676        | 1,94           |                               |               | Algorithm converged. | 0,56         | 6,73         | 0,2940        |        | 0,51 | Algorithm converged. | 0,15 | 1,78 | 0,2348 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 113        | 48,9 | 116             | 50,2 | 58         | 50,0 | 0,96                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61               | 1,50         | -0,011       |               | Algorithm converged. | -0,122                         | 0,101        | 0,98           |                               |               | Algorithm converged. | 0,78         | 1,22         | 0,8486        | 0,4635 | 1,02 | Algorithm converged. | 0,82 | 1,28 | 0,8493 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 209      | 46,4 | 104        | 49,8 | 107             | 46,3 | 48         | 44,9 | 1,22                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76               | 1,94         | 0,049        |               | Algorithm converged. | -0,067                         | 0,165        | 1,11           |                               |               | Algorithm converged. | 0,86         | 1,42         | 0,4170        |        | 0,90 | Algorithm converged. | 0,70 | 1,16 | 0,4100 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 176      | 39,1 | 87         | 49,4 | 88              | 38,1 | 38         | 43,2 | 1,29                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77               | 2,15         | 0,063        |               | Algorithm converged. | -0,065                         | 0,190        | 1,14           |                               |               | Algorithm converged. | 0,86         | 1,52         | 0,3482        | 0,1798 | 0,87 | Algorithm converged. | 0,66 | 1,16 | 0,3386 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 66         | 52,8 | 70              | 30,3 | 43         | 61,4 | 0,70                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39               | 1,27         | -0,086       |               | Algorithm converged. | -0,230                         | 0,057        | 0,86           |                               |               | Algorithm converged. | 0,67         | 1,10         | 0,2332        |        | 1,16 | Algorithm converged. | 0,91 | 1,49 | 0,2456 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 93       | 20,7 | 45         | 48,4 | 42              | 18,2 | 16         | 38,1 | 1,52                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72               | 3,21         | 0,103        |               | Algorithm converged. | -0,076                         | 0,281        | 1,27           |                               |               | Algorithm converged. | 0,82         | 1,97         | 0,2856        |        | 0,79 | Algorithm converged. | 0,51 | 1,22 | 0,2678 |
|       |  | Missing                                  | 46       | 10,2 | 19         | 41,3 | 23              | 10,0 | 9          | 39,1 | 1,09                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39               | 3,04         | 0,022        |               | Algorithm converged. | -0,223                         | 0,267        | 1,06           |                               |               | Algorithm converged. | 0,57         | 1,95         | 0,8632        |        | 0,95 | Algorithm converged. | 0,51 | 1,75 | 0,8634 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 105      | 23,3 | 49         | 46,7 | 53              | 22,9 | 24         | 45,3 | 1,06                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54               | 2,05         | 0,014        |               | Algorithm converged. | -0,151                         | 0,178        | 1,03           |                               |               | Algorithm converged. | 0,72         | 1,48         | 0,8697        | 0,9661 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,68 | 1,39 | 0,8696 |
|       |  | No                                       | 335      | 74,4 | 168        | 50,1 | 170             | 73,6 | 82         | 48,2 | 1,08                           |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75               | 1,56         | 0,019        |               | Algorithm converged. | -0,073                         | 0,111        | 1,04           |                               |               | Algorithm converged. | 0,86         | 1,26         | 0,6863        |        | 0,96 | Algorithm converged. | 0,80 | 1,16 | 0,6847 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                                     |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|           |                                     |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
| 240 Hours | All                                 | n/a               | 440      | 97,8 | 411        | 93,4 | 223             | 96,5 | 202        | 90,6 | 1,47                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,65         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,073        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,08         | 0,2197         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,02         | 0,1933        |
|           | Sex                                 | Male              | 223      | 49,6 | 208        | 93,3 | 119             | 51,5 | 108        | 90,8 | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 3,18         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,10         | 0,4256         | 0,8883                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04         | 0,4035        |
|           |                                     | Female            | 217      | 48,2 | 203        | 93,5 | 104             | 45,0 | 94         | 90,4 | 1,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 3,60         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,097        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,11         | 0,3474         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,04         | 0,3139        |
|           | Age -1                              | < 18 years        | 61       | 13,6 | 52         | 85,2 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 2,30         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,206       | 0,059        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,07         | 0,2777         | 0,1473                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,26         | 0,3393        |
|           |                                     | >= 18 years       | 379      | 84,2 | 359        | 94,7 | 196             | 84,8 | 177        | 90,3 | 1,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 3,70         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,091        | 1,05          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,10         | 0,0700         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,00         | 0,0461        |
|           | Age -2                              | < 20 years        | 78       | 17,3 | 68         | 87,2 | 38              | 16,5 | 35         | 92,1 | 0,58                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 2,26         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,163       | 0,064        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,83                           | 1,07         | 0,3930         | 0,1710                        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,20         | 0,4319        |
|           |                                     | >= 20 years       | 362      | 80,4 | 343        | 94,8 | 185             | 80,1 | 167        | 90,3 | 1,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 3,81         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,093        | 1,05          | Algorithm converged. | 1,00                           | 1,11         | 0,0741         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,00         | 0,0485        |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11             | 138      | 30,7 | 129        | 93,5 | 71              | 30,7 | 67         | 94,4 | 0,86                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 2,88         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,077       | 0,059        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,06         | 0,7967         | 0,2377                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08         | 0,8017        |
|           |                                     | >= 12             | 302      | 67,1 | 282        | 93,4 | 152             | 65,8 | 135        | 88,8 | 1,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 3,50         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,012       | 0,103        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,12         | 0,1245         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,01         | 0,0940        |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia        | 333      | 74,0 | 319        | 95,8 | 171             | 74,0 | 162        | 94,7 | 1,27                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,99         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,050        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,05         | 0,6030         | 0,2285                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,03         | 0,5900        |
|           |                                     | Rest of the world | 107      | 23,8 | 92         | 86,0 | 52              | 22,5 | 40         | 76,9 | 1,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 4,28         | 0,091         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,223        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,32         | 0,1924         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,06         | 0,1548        |
|           | Body weight                         | < 80 kg           | 364      | 80,9 | 340        | 93,4 | 185             | 80,1 | 168        | 90,8 | 1,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,74         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,08         | 0,3005         | 0,8255                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,03         | 0,2746        |
|           |                                     | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 71         | 93,4 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5 | 1,67                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 6,62         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,152        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,18         | 0,4961         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,08         | 0,4632        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |               |        |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|           |                                     |                                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               | CMH Test           |                      |              |               |        |
|           |                                     |                                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|           |                                     | Dosing > 4 hours from food intake | 93       | 20,7 | 84         | 90,3 | 42              | 18,2 | 39         | 92,9 | 0,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 2,80         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,124       | 0,073        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,08                           | 0,6124         |                               |               | 1,03               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,14          | 0,6332 |
|           |                                     | Missing                           | 46       | 10,2 | 43         | 93,5 | 23              | 10,0 | 19         | 82,6 | 3,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 14,82        | 0,109         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,279        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,39                           | 0,2314         |                               |               | 0,88               | Algorithm converged. | 0,72         | 1,08          | 0,1617 |
|           | Vaccination status                  | Yes                               | 105      | 23,3 | 101        | 96,2 | 53              | 22,9 | 50         | 94,3 | 1,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 7,03         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10                           | 0,6170         | 0,7659                        |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,91         | 1,06          | 0,5946 |
|           |                                     | No                                | 335      | 74,4 | 310        | 92,5 | 170             | 73,6 | 152        | 89,4 | 1,47                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,77         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,10                           | 0,2617         |                               |               | 0,97               | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03          | 0,2348 |
| 264 Hours | All                                 | n/a                               | 439      | 97,6 | 400        | 91,1 | 222             | 96,1 | 198        | 89,2 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,13         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,068        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,08                           | 0,4405         |                               |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,03          | 0,4259 |
|           | Sex                                 | Male                              | 223      | 49,6 | 201        | 90,1 | 118             | 51,1 | 104        | 88,1 | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,50         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,090        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,11                           | 0,5788         | 0,9523                        |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,90         | 1,06          | 0,5683 |
|           |                                     | Female                            | 216      | 48,0 | 199        | 92,1 | 104             | 45,0 | 94         | 90,4 | 1,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,82         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,085        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,10                           | 0,6116         |                               |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,91         | 1,06          | 0,5994 |
|           | Age -1                              | < 18 years                        | 61       | 13,6 | 54         | 88,5 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,62                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 3,19         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,168       | 0,086        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,10                           | 0,5288         | 0,3592                        |               | 1,05               | Algorithm converged. | 0,91         | 1,20          | 0,5636 |
|           |                                     | >= 18 years                       | 378      | 84,0 | 346        | 91,5 | 195             | 84,4 | 173        | 88,7 | 1,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,44         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,09                           | 0,2967         |                               |               | 0,97               | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03          | 0,2747 |
|           | Age -2                              | < 20 years                        | 78       | 17,3 | 68         | 87,2 | 38              | 16,5 | 33         | 86,8 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 3,26         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,127       | 0,134        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,17                           | 0,9596         | 0,7974                        |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,86         | 1,16          | 0,9596 |
|           |                                     | >= 20 years                       | 361      | 80,2 | 332        | 92,0 | 184             | 79,7 | 165        | 89,7 | 1,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,42         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,09                           | 0,3914         |                               |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,03          | 0,3722 |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11                             | 138      | 30,7 | 126        | 91,3 | 70              | 30,3 | 65         | 92,9 | 0,81                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 2,39         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,092       | 0,061        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,07                           | 0,6901         | 0,3172                        |               | 1,02               | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10          | 0,7000 |
|           |                                     | >= 12                             | 301      | 66,9 | 274        | 91,0 | 152             | 65,8 | 133        | 87,5 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,70         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,097        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,12                           | 0,2666         |                               |               | 0,96               | Algorithm converged. | 0,90         | 1,03          | 0,2407 |
|           | Geographic region                   | Japan/Asia                        | 333      | 74,0 | 312        | 93,7 | 170             | 73,6 | 159        | 93,5 | 1,03                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 2,18         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,047        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,05                           | 0,9433         | 0,2692                        |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,95         | 1,05          | 0,9431 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |   |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | 95% CI         |                               |          | p-value (cmh)        |   |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          |                      | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Rest of the world                        | 106      | 23,6 | 88         | 83,0 | 52              | 22,5 | 39         | 75,0  | 1,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 3,65         | 0,080         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,218        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,32         | 0,2660         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,76  | 1,08               | 0,2345       |              |
|       |      | Body weight < 80 kg                      | 363      | 80,7 | 332        | 91,5 | 184             | 79,7 | 166        | 90,2  | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 2,14         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,064        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,07         | 0,6382         | 0,5714                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93  | 1,04               | 0,6309       |              |
|       |      | >= 80 kg                                 | 76       | 16,9 | 68         | 89,5 | 38              | 16,5 | 32         | 84,2  | 1,59                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51                     | 4,98         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,082       | 0,188        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,24         | 0,4515         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,80  | 1,10               | 0,4216       |              |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |      |                 |      |            |       |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |   |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 6        | 1,3  | 4          | 66,7 | 6               | 2,6  | 6          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               | NE       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                    |              | 0,1380       |
|       |      | A/H3                                     | 382      | 84,9 | 352        | 92,1 | 190             | 82,3 | 170        | 89,5  | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 2,50         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,078        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,09         | 0,3105         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92  | 1,03               | 0,2868       |              |
|       |      | B  | 33       | 7,3  | 27         | 81,8 | 19              | 8,2  | 15         | 78,9  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 4,93         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,197       | 0,254        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,37         | 0,8043         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,73  | 1,28               | 0,8022       |              |
|       |      | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |          |      |            |      |                 |      |            |       |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |   |                    |              |              |
|       |      | A  | 388      | 86,2 | 356        | 91,8 | 196             | 84,8 | 176        | 89,8  | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,27         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,070        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,08         | 0,4492         | NE                            | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93  | 1,03               | 0,4334       |              |
|       |      | B  | 33       | 7,3  | 27         | 81,8 | 19              | 8,2  | 15         | 78,9  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 4,93         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,197       | 0,254        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,37         | 0,8043         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,73  | 1,28               | 0,8022       |              |
|       |      | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |
|       |      | Time to treatment from flu onset         |          |      |            |      |                 |      |            |       |                                |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                |              |                |                               |          |                      |   |                    |              |              |
|       |      | >= 0 to <= 24 hours                      | 231      | 51,3 | 214        | 92,6 | 115             | 49,8 | 106        | 92,2  | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46                     | 2,48         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,064        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,07         | 0,8780         | 0,5413                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93  | 1,06               | 0,8769       |              |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                          | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|-------------------------------|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |                               |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk |                                |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|           |                               |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |                               | > 24 to <= 48 hours                      | 208      | 46,2 | 186        | 89,4 | 107             | 46,3 | 92         | 86,0 | 1,38                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,78         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,112        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,14                           | 0,3909         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,05         | 0,3697        |
|           | Meals before and after dosing | Dosing < 2 hours from food intake        | 176      | 39,1 | 163        | 92,6 | 87              | 37,7 | 78         | 89,7 | 1,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 3,53         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,104        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,12                           | 0,4415         | 0,5041                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,05         | 0,4158        |
|           |                               | Dosing within 2-4 hours from food intake | 125      | 27,8 | 116        | 92,8 | 70              | 30,3 | 64         | 91,4 | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 3,55         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,093        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93          | 1,11                           | 0,7366         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,07         | 0,7309        |
|           |                               | Dosing > 4 hours from food intake        | 93       | 20,7 | 79         | 84,9 | 42              | 18,2 | 38         | 90,5 | 0,59                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 1,93         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,170       | 0,059        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,82          | 1,07                           | 0,3424         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,21         | 0,3833        |
|           |                               | Missing                                  | 45       | 10,0 | 42         | 93,3 | 23              | 10,0 | 18         | 78,3 | 3,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 18,03        | 0,151         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,334        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,50                           | 0,1319         |                               | 0,84          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,05         | 0,0700        |
|           | Vaccination status            | Yes                                      | 105      | 23,3 | 99         | 94,3 | 53              | 22,9 | 48         | 90,6 | 1,72                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 5,91         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,128        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94          | 1,15                           | 0,4247         | 0,6723                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,06         | 0,3872        |
|           |                               | No                                       | 334      | 74,2 | 301        | 90,1 | 169             | 73,2 | 150        | 88,8 | 1,16                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,10         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,071        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,08                           | 0,6426         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05         | 0,6358        |
| 288 Hours | All                           | n/a                                      | 439      | 97,6 | 399        | 90,9 | 222             | 96,1 | 201        | 90,5 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,82         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,050        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,06                           | 0,8847         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,05         | 0,8841        |
|           | Sex                           | Male                                     | 223      | 49,6 | 201        | 90,1 | 118             | 51,1 | 105        | 89,0 | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,34         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,080        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94          | 1,09                           | 0,7432         | 0,7060                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,07         | 0,7393        |
|           |                               | Female                                   | 216      | 48,0 | 198        | 91,7 | 104             | 45,0 | 96         | 92,3 | 0,92                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,18         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,057        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93          | 1,06                           | 0,8420         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08         | 0,8444        |
|           | Age -1                        | < 18 years                               | 61       | 13,6 | 54         | 88,5 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,62                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 3,19         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,168       | 0,086        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,83          | 1,10                           | 0,5288         | 0,4877                        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,20         | 0,5636        |
|           |                               | >= 18 years                              | 378      | 84,0 | 345        | 91,3 | 195             | 84,4 | 176        | 90,3 | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,04         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,061        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96          | 1,07                           | 0,6942         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,05         | 0,6893        |
|           | Age -2                        | < 20 years                               | 78       | 17,3 | 69         | 88,5 | 38              | 16,5 | 35         | 92,1 | 0,66                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 2,58         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,148       | 0,075        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85          | 1,09                           | 0,5195         | 0,4558                        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,18         | 0,5471        |
|           |                               | >= 20 years                              | 361      | 80,2 | 330        | 91,4 | 184             | 79,7 | 166        | 90,2 | 1,15                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,12         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,064        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96          | 1,07                           | 0,6516         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,04         | 0,6449        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |                |                               | CMH Test  |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---|----------------|-------------------------------|---|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      | Relative Risk                  |   | Relative Risk  |                               |   |                      |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |   | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 138      | 30,7 | 124        | 89,9  | 70              | 30,3 | 66         | 94,3  | 0,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 1,70         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,118  | 0,030        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,03  | 0,2408         | 0,1608                        | 1,05  | Algorithm converged. | 0,97               | 1,14         | 0,2840       |
|       |  | >= 12             | 301      | 66,9 | 275        | 91,4  | 152             | 65,8 | 135        | 88,8  | 1,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,54         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,034  | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,10  | 0,4030         |                               | 0,97  | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3832       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 333      | 74,0 | 311        | 93,4  | 170             | 73,6 | 161        | 94,7  | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 1,76         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,056  | 0,030        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,03  | 0,5486         | 0,2998                        | 1,01  | Algorithm converged. | 0,97               | 1,06         | 0,5630       |
|       |  | Rest of the world | 106      | 23,6 | 88         | 83,0  | 52              | 22,5 | 40         | 76,9  | 1,47                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 3,33         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,074  | 0,196        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,28  | 0,3848         |                               | 0,93  | Algorithm converged. | 0,78               | 1,10         | 0,3601       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 363      | 80,7 | 332        | 91,5  | 184             | 79,7 | 169        | 91,8  | 0,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 1,81         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,053  | 0,045        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,05  | 0,8764         | 0,5494                        | 1,00  | Algorithm converged. | 0,95               | 1,06         | 0,8774       |
|       |  | >= 80 kg          | 76       | 16,9 | 67         | 88,2  | 38              | 16,5 | 32         | 84,2  | 1,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46                     | 4,26         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,097  | 0,176        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,23  | 0,5758         |                               | 0,96  | Algorithm converged. | 0,81               | 1,12         | 0,5584       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 6        | 1,3  | 6          | 100,0 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |               |                      | *                              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE             | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                      |                    | 0,3173       |              |
|       |  | A/H3              | 382      | 84,9 | 353        | 92,4  | 190             | 82,3 | 174        | 91,6  | 1,12                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 2,12         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,039  | 0,056        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,06  | 0,7331         |                               | 0,99  | Algorithm converged. | 0,94               | 1,04         | 0,7288       |
|       |  | B                 | 33       | 7,3  | 27         | 81,8  | 19              | 8,2  | 15         | 78,9  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 4,93         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,197  | 0,254        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,37  | 0,8043         |                               | 0,96  | Algorithm converged. | 0,73               | 1,28         | 0,8022       |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 13         | 72,2  | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |               |                      | *                              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                      |                    | 0,1266       |              |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 388      | 86,2 | 359        | 92,5  | 196             | 84,8 | 179        | 91,3  | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 2,20         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,035  | 0,059        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,07  | 0,6201         | NE                            | 0,99  | Algorithm converged. | 0,94               | 1,04         | 0,6117       |
|       |  | B                 | 33       | 7,3  | 27         | 81,8  | 19              | 8,2  | 15         | 78,9  | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 4,93         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,197  | 0,254        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,37  | 0,8043         |                               | 0,96  | Algorithm converged. | 0,73               | 1,28         | 0,8022       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 18 years       | 375      | 83,3 | 345        | 92,0 | 194             | 84,0 | 174        | 89,7  | 1,32                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 2,40         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,028       | 0,074        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                           | 1,09         | 0,3759         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3568       |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 78       | 17,3 | 72         | 92,3 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5  | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 5,33         | 0,028         | Algorithm converged.  | -0,086       | 0,142        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,91                           | 1,17         | 0,6289         | 0,9319                        | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,85               | 1,10         | 0,6113       |
|       |  | >= 20 years       | 358      | 79,6 | 329        | 91,9 | 183             | 79,2 | 164        | 89,6  | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 2,41         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,030       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                           | 1,09         | 0,3965         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3776       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 138      | 30,7 | 125        | 90,6 | 70              | 30,3 | 63         | 90,0  | 1,07                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41                     | 2,81         | 0,006         | Algorithm converged.  | -0,080       | 0,091        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,92                           | 1,11         | 0,8944         | 0,6245                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,09         | 0,8936       |
|       |  | >= 12             | 298      | 66,2 | 276        | 92,6 | 151             | 65,4 | 135        | 89,4  | 1,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 2,92         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,025       | 0,090        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,97                           | 1,10         | 0,2764         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,03         | 0,2483       |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 331      | 73,6 | 313        | 94,6 | 169             | 73,2 | 159        | 94,1  | 1,09                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 2,42         | 0,005         | Algorithm converged.  | -0,038       | 0,048        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,96                           | 1,05         | 0,8279         | 0,2344                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,04         | 0,8257       |
|       |  | Rest of the world | 105      | 23,3 | 88         | 83,8 | 52              | 22,5 | 39         | 75,0  | 1,73                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 3,90         | 0,088         | Algorithm converged.  | -0,049       | 0,225        | 1,12          | Algorithm converged.  | 0,94                           | 1,34         | 0,2214         |                               | 0,89     | Algorithm converged.  | 0,75               | 1,07         | 0,1878       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 361      | 80,2 | 331        | 91,7 | 183             | 79,2 | 164        | 89,6  | 1,28                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,34         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,032       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,97                           | 1,08         | 0,4420         | 0,7789                        | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,04         | 0,4255       |
|       |  | >= 80 kg          | 75       | 16,7 | 70         | 93,3 | 38              | 16,5 | 34         | 89,5  | 1,65                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42                     | 6,53         | 0,039         | Algorithm converged.  | -0,074       | 0,151        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,92                           | 1,18         | 0,5068         |                               | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,85               | 1,09         | 0,4760       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 6        | 1,3  | 4          | 66,7 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3  | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 6,18         | -0,167        | Algorithm converged.  | -0,647       | 0,314        | 0,80          | Algorithm converged.  | 0,41                           | 1,56         | 0,5136         | -                             | 1,25     | Algorithm converged.  | 0,64               | 2,44         | 0,5233       |
|       |  | A/H3              | 380      | 84,4 | 353        | 92,9 | 189             | 81,8 | 170        | 89,9  | 1,46                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 2,70         | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,021       | 0,080        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,98                           | 1,09         | 0,2521         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,02         | 0,2248       |
|       |  | B                 | 32       | 7,1  | 27         | 84,4 | 19              | 8,2  | 16         | 84,2  | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 4,81         | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,205       | 0,208        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,78                           | 1,28         | 0,9876         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,78               | 1,28         | 0,9877       |
|       |  | Miscellaneous     | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                |              |                |                               |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,5329       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level                                    | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|--|--|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |  |  | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 386      | 85,8 | 357        | 92,5 | 195             | 84,4 | 175        | 89,7  | 1,41                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 2,56         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,077        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,09         | 0,2860         | NE                            | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,2616       |
|           |  | B  | 32       | 7,1  | 27         | 84,4 | 19              | 8,2  | 16         | 84,2  | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 4,81         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,205        | 0,208        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,28         | 0,9876         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,28         | 0,9877       |
|           |  | Miscellaneous                            | 18       | 4,0  | 17         | 94,4 | 7               | 3,0  | 7          | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |               |              |               | * observations.      |                                |              |                |                               |          | * observations.      |                    |              | 0,5329       |
|           | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 230      | 51,1 | 219        | 95,2 | 115             | 49,8 | 105        | 91,3  | 1,90                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 4,61         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,019        | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,11         | 0,1946         | 0,5261                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,1524       |
|           |  | > 24 to <= 48 hours                      | 206      | 45,8 | 182        | 88,3 | 106             | 45,9 | 93         | 87,7  | 1,06                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 2,18         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,070        | 0,082        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,10         | 0,8749         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8740       |
|           | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 175      | 38,9 | 160        | 91,4 | 87              | 37,7 | 78         | 89,7  | 1,23                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 2,94         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,094        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,11         | 0,6499         | 0,9670                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,6400       |
|           |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 124      | 27,6 | 115        | 92,7 | 69              | 29,9 | 62         | 89,9  | 1,44                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51                     | 4,06         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,113        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,13         | 0,5066         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,06         | 0,4869       |
|           |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 92       | 20,4 | 82         | 89,1 | 42              | 18,2 | 37         | 88,1  | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 3,47         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,106        | 0,127        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,15         | 0,8624         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,13         | 0,8606       |
|           |  | Missing                                  | 45       | 10,0 | 44         | 97,8 | 23              | 10,0 | 21         | 91,3  | 4,19                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 48,86        | 0,065         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,188        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,22         | 0,3149         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,07         | 0,2222       |
|           | Vaccination status                       | Yes                                      | 105      | 23,3 | 100        | 95,2 | 52              | 22,5 | 49         | 94,2  | 1,22                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 5,33         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,085        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,09         | 0,7937         | 0,7028                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7877       |
|           |  | No                                       | 331      | 73,6 | 301        | 90,9 | 169             | 73,2 | 149        | 88,2  | 1,35                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 2,45         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,10         | 0,3498         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3291       |
| 336 Hours | All                                      | n/a                                      | 427      | 94,9 | 367        | 85,9 | 218             | 94,4 | 187        | 85,8  | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 1,62         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,07         | 0,9537         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,9536       |
|           | Sex                                      | Male                                     | 213      | 47,3 | 180        | 84,5 | 115             | 49,8 | 99         | 86,1  | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46                     | 1,68         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,096        | 0,064        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,08         | 0,6972         | 0,5441                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,12         | 0,7021       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                  |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %    | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Female            | 214      | 47,6 | 187        | 87,4 | 103             | 44,6 | 88         | 85,4 | 1,18                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,33         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,101        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,12         | 0,6407         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,07         | 0,6327        |
|       | Age -1                                   | < 18 years        | 60       | 13,3 | 51         | 85,0 | 27              | 11,7 | 25         | 92,6 | 0,45                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 2,26         | -0,076        | Algorithm converged. | -0,210       | 0,058        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,07         | 0,2655         | 0,2680                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,27         | 0,3270        |
|       |  | >= 18 years       | 367      | 81,6 | 316        | 86,1 | 191             | 82,7 | 162        | 84,8 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,82         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,075        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,09         | 0,6849         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,06         | 0,6809        |
|       | Age -2                                   | < 20 years        | 77       | 17,1 | 65         | 84,4 | 38              | 16,5 | 36         | 94,7 | 0,30                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 1,42         | -0,103        | Algorithm converged. | -0,211       | 0,005        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,01         | 0,0633         | 0,0646                        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,99         | 1,27         | 0,1129        |
|       |  | >= 20 years       | 350      | 77,8 | 302        | 86,3 | 180             | 77,9 | 151        | 83,9 | 1,21                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,99         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,11         | 0,4701         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,05         | 0,4588        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 11             | 134      | 29,8 | 113        | 84,3 | 70              | 30,3 | 61         | 87,1 | 0,79                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,84         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,128       | 0,072        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,09         | 0,5786         | 0,4851                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,16         | 0,5909        |
|       |  | >= 12             | 293      | 65,1 | 254        | 86,7 | 148             | 64,1 | 126        | 85,1 | 1,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,00         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,085        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                           | 1,10         | 0,6612         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,06         | 0,6556        |
|       | Geographic region                        | Japan/Asia        | 323      | 71,8 | 283        | 87,6 | 166             | 71,9 | 145        | 87,3 | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,80         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,065        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,08         | 0,9329         | 0,9731                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,07         | 0,9327        |
|       |  | Rest of the world | 104      | 23,1 | 84         | 80,8 | 52              | 22,5 | 42         | 80,8 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,33         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,131       | 0,131        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,18         | 1,0000         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,18         | 1,0000        |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 353      | 78,4 | 301        | 85,3 | 181             | 78,4 | 156        | 86,2 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,55         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,072       | 0,053        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,06         | 0,7726         | 0,4012                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,09         | 0,7750        |
|       |  | >= 80 kg          | 74       | 16,4 | 66         | 89,2 | 37              | 16,0 | 31         | 83,8 | 1,60                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 5,00         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,192        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,25         | 0,4506         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,11         | 0,4208        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 5        | 1,1  | 4          | 80,0 | 6               | 2,6  | 5          | 83,3 | 0,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 17,20        | -0,033        | Algorithm converged. | -0,494       | 0,427        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,55                           | 1,69         | 0,8875         | -                             | 1,04          | Algorithm converged. | 0,59         | 1,83         | 0,8918        |
|       |  | A/H3              | 374      | 83,1 | 326        | 87,2 | 186             | 80,5 | 158        | 84,9 | 1,20                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,99         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                           | 1,10         | 0,4821         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,05         | 0,4705        |
|       |  | B                 | 31       | 6,9  | 23         | 74,2 | 19              | 8,2  | 17         | 89,5 | 0,34                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 1,80         | -0,153        | Algorithm converged. | -0,360       | 0,054        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64                           | 1,07         | 0,1558         |                               | 1,21          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,56         | 0,1943        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level       | (N=450)  |      |            |      | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |                |                               | CMH Test |                      |                    |   |              |               |        |
|-----------|-------------------------------------|-------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------|
|           |                                     |             | Patients |      | with Event |      | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      | Relative Risk                  |   | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |   |              |               |        |
|           |                                     |             | n        | %    | n          | %    | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
| 528 Hours | All                                 | n/a         | 316      | 70,2 | 313        | 99,1 | 159             | 68,8 | 156        | 98,1  | 2,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 10,06        | 0,009         | Algorithm converged. | -0,014  | 0,033        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,03  | 0,4394         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,01  | 0,3885       |               |        |
|           | Sex                                 | Male        | 160      | 35,6 | 159        | 99,4 | 79              | 34,2 | 79         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               |                      | *                              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7010.2855072 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                |                               |          | NE                   | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7010.2855072 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,4823 |
|           |                                     | Female      | 156      | 34,7 | 154        | 98,7 | 80              | 34,6 | 77         | 96,3  | 3,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 18,33        | 0,025         | Algorithm converged. | -0,021  | 0,070        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,07  | 0,2891         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,02  | 0,2136       |               |        |
|           | Age -1                              | < 18 years  | 45       | 10,0 | 43         | 95,6 | 21              | 9,1  | 21         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               |                      | *                              | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                |                               |          | NE                   | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               | 0,3303 |
|           |                                     | >= 18 years | 271      | 60,2 | 270        | 99,6 | 138             | 59,7 | 135        | 97,8  | 6,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62                     | 58,23        | 0,018         | Algorithm converged. | -0,007  | 0,043        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,05  | 0,1666         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,01  | 0,0798       |               |        |
|           | Age -2                              | < 20 years  | 56       | 12,4 | 54         | 96,4 | 30              | 13,0 | 30         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 3.4520380187 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                      | *                              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 269.6149897 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |                |                               |          | NE                   | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 269.6149897 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |              |               | 0,2978 |
|           |                                     | >= 20 years | 260      | 57,8 | 259        | 99,6 | 129             | 55,8 | 126        | 97,7  | 6,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 59,88        | 0,019         | Algorithm converged. | -0,008  | 0,046        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,05  | 0,1635         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,01  | 0,0744       |               |        |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 11       | 98       | 21,8 | 97         | 99,0 | 54              | 23,4 | 53         | 98,1  | 1,83                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 29,86        | 0,008         | Algorithm converged. | -0,033  | 0,049        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,05  | 0,6924         | 0,9520                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,03  | 0,6678       |               |        |
|           |                                     | >= 12       | 218      | 48,4 | 216        | 99,1 | 105             | 45,5 | 103        | 98,1  | 2,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 15,10        | 0,010         | Algorithm converged. | -0,019  | 0,039        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,04  | 0,5066         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,02  | 0,4530       |               |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                             | Level                                    | (N=450)  |      |            |       | Placebo (N=231) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |                |                               | CMH Test |                      |   |   |              |               |        |
|-------|----------------------------------|--|----------|------|------------|-------|-----------------|------|------------|-------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|---|---|--------------|---------------|--------|
|       |                                  |  | Patients |      | with Event |       | Patients        |      | with Event |       | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               | Relative Risk        |                                | CMH Test  |                |                               |          |                      |   |   |              |               |        |
|       |                                  |  | n        | %    | n          | %     | n               | %    | n          | %     | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 165      | 36,7 | 163        | 98,8  | 81              | 35,1 | 80         | 98,8  | 1,02                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 11,40        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,029  | 0,029        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,03  | 0,9880         | 0,4340                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,97  | 1,03  | 0,9880       |               |        |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 151      | 33,6 | 150        | 99,3  | 78              | 33,8 | 76         | 97,4  | 3,95                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 44,23        | 0,019         | Algorithm converged. | -0,018  | 0,056        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,98                           | 1,06  | 0,3223         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,94  | 1,02  | 0,2313       |               |        |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 29,6 | 132        | 99,2  | 67              | 29,0 | 66         | 98,5  | 2,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 32,48        | 0,007         | Algorithm converged. | -0,025  | 0,040        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,97                           | 1,04  | 0,6562         | NE                            | 0,99     | Algorithm converged. | 0,96  | 1,03  | 0,6202       |               |        |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 90       | 20,0 | 89         | 98,9  | 50              | 21,6 | 49         | 98,0  | 1,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 29,68        | 0,009         | Algorithm converged. | -0,036  | 0,053        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                           | 1,06  | 0,6957         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,95  | 1,04  | 0,6722       |               |        |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 67       | 14,9 | 66         | 98,5  | 26              | 11,3 | 26         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               |                      | *                              | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                |                               |          | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |   |              | 0,5333        |        |
|       |                                  | Missing                                  | 26       | 5,8  | 26         | 100,0 | 16              | 6,9  | 15         | 93,8  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |              |               |                      | *                              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                |                               |          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |   |              | 0,2024        |        |
|       | Vaccination status               | Yes                                      | 73       | 16,2 | 72         | 98,6  | 36              | 15,6 | 36         | 100,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *                              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                |                               |          | NE                   | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,4825 |
|       |                                  | No                                       | 243      | 54,0 | 241        | 99,2  | 123             | 53,2 | 120        | 97,6  | 3,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 18,27        | 0,016         | Algorithm converged. | -0,013  | 0,046        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,05  | 0,2863         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,95  | 1,01  | 0,2090       |               |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



## **Subgruppenanalysen CAPSTONE-1**

### *Verträglichkeit*

Generelle Verträglichkeit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |      | Placebo (N=309) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |   |              |               |               |                      |              |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |                      |              |      |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|-------|------------|------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |      | Patients        |       | with Event |      | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |   |              | Relative Risk |               |                      |              |              | Relative Risk                  |                               |               |                    |                      |              |      |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %    | n               | %     | n          | %    | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |      |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 120        | 19,7 | 309             | 100,0 | 73         | 23,6 | 0,79                           |              |              | -0,040                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,10          | 0,83          | Algorithm converged. | -0,096       | 0,017        | 0,83                           | 0,1622                        |               | 1,20               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,55 |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 59         | 20,0 | 146             | 47,2  | 28         | 19,2 | 1,05                           |              |              | 0,008                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 1,74          | 1,04          | Algorithm converged. | -0,070       | 0,087        | 1,04                           | 0,8386                        | 0,1357        | 0,96               | Algorithm converged. | 0,64         | 1,44 |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 61         | 19,4 | 163             | 52,8  | 45         | 27,6 | 0,63                           |              |              | -0,082                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40         | 0,98          | 0,70          | Algorithm converged. | -0,164       | -0,001       | 0,70                           | 0,0383                        |               | 1,43               | Algorithm converged. | 1,02         | 1,99 |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 13         | 17,1 | 41              | 13,3  | 14         | 34,1 | 0,40                           |              |              | -0,170                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17         | 0,96          | 0,50          | Algorithm converged. | -0,338       | -0,002       | 0,50                           | 0,0378                        | 0,1004        | 2,00               | Algorithm converged. | 1,04         | 3,83 |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 107        | 20,0 | 268             | 86,7  | 59         | 22,0 | 0,89                           |              |              | -0,020                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 1,27          | 0,91          | Algorithm converged. | -0,080       | 0,040        | 0,91                           | 0,5129                        |               | 1,10               | Algorithm converged. | 0,83         | 1,46 |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 16         | 15,4 | 54              | 17,5  | 14         | 25,9 | 0,52                           |              |              | -0,105                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23         | 1,17          | 0,59          | Algorithm converged. | -0,241       | 0,030        | 0,59                           | 0,1086                        | 0,2600        | 1,69               | Algorithm converged. | 0,89         | 3,19 |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 104        | 20,6 | 255             | 82,5  | 59         | 23,1 | 0,86                           |              |              | -0,026                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 1,23          | 0,89          | Algorithm converged. | -0,088       | 0,037        | 0,89                           | 0,4101                        |               | 1,13               | Algorithm converged. | 0,85         | 1,49 |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 35         | 21,5 | 85              | 27,5  | 19         | 22,4 | 0,95                           |              |              | -0,009                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50         | 1,79          | 0,96          | Algorithm converged. | -0,118       | 0,100        | 0,96                           | 0,8731                        | 0,5010        | 1,04               | Algorithm converged. | 0,64         | 1,70 |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 85         | 19,0 | 224             | 72,5  | 54         | 24,1 | 0,74                           |              |              | -0,051                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50         | 1,09          | 0,79          | Algorithm converged. | -0,118       | 0,016        | 0,79                           | 0,1224                        |               | 1,27               | Algorithm converged. | 0,94         | 1,71 |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 83         | 23,4 | 180             | 58,3  | 44         | 24,4 | 0,94                           |              |              | -0,011                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 1,43          | 0,96          | Algorithm converged. | -0,087       | 0,066        | 0,96                           | 0,7841                        | 0,1555        | 1,05               | Algorithm converged. | 0,76         | 1,44 |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 37         | 14,5 | 129             | 41,7  | 29         | 22,5 | 0,59                           |              |              | -0,080                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34         | 1,00          | 0,65          | Algorithm converged. | -0,164       | 0,004        | 0,65                           | 0,0499                        |               | 1,55               | Algorithm converged. | 1,00         | 2,40 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |      | Placebo (N=309) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |        |  |      |                      |      |      |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|-------|------------|------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------|--|------|----------------------|------|------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |      | Patients        |       | with Event |      | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                      |              |        |  |      |                      |      |      |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %    | n               | %     | n          | %    | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |        |  |      |                      |      |      |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 69         | 11,3 | 309             | 100,0 | 35         | 11,3 | 1,00                           |              |              | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 1,54          | 1,00          | Algorithm converged. | -0,044       | 0,043                          | 1,00           |                               |               | Algorithm converged. | 0,68                 | 1,46         | 0,9945 |  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,68 | 1,47 |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 34         | 11,5 | 146             | 47,2  | 20         | 13,7 | 0,82                           |              |              | -0,022                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 1,48          | 0,84          | Algorithm converged. | -0,088       | 0,045                          | 0,84           |                               | 0,3573        | 1,19                 | Algorithm converged. | 0,71         | 1,99   |  |      |                      |      |      |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 35         | 11,1 | 163             | 52,8  | 15         | 9,2  | 1,23                           |              |              | 0,019                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 2,33          | 1,21          | Algorithm converged. | -0,037       | 0,075                          | 1,21           |                               |               | 0,83                 | Algorithm converged. | 0,47         | 1,47   |  |      |                      |      |      |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 10         | 13,2 | 41              | 13,3  | 5          | 12,2 | 1,09                           |              |              | 0,010                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35         | 3,44          | 1,08          | Algorithm converged. | -0,116       | 0,135                          | 1,08           |                               | 0,8718        | 0,93                 | Algorithm converged. | 0,34         | 2,53   |  |      |                      |      |      |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 59         | 11,0 | 268             | 86,7  | 30         | 11,2 | 0,99                           |              |              | -0,001                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 1,57          | 0,99          | Algorithm converged. | -0,048       | 0,045                          | 0,99           |                               |               | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,67         | 1,53   |  |      |                      |      |      |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 13         | 12,5 | 54              | 17,5  | 5          | 9,3  | 1,40                           |              |              | 0,032                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47         | 4,16          | 1,35          | Algorithm converged. | -0,068       | 0,132                          | 1,35           |                               | 0,4963        | 0,74                 | Algorithm converged. | 0,28         | 1,97   |  |      |                      |      |      |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 56         | 11,1 | 255             | 82,5  | 30         | 11,8 | 0,93                           |              |              | -0,007                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58         | 1,50          | 0,94          | Algorithm converged. | -0,055       | 0,041                          | 0,94           |                               |               | 1,06                 | Algorithm converged. | 0,70         | 1,61   |  |      |                      |      |      |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 24         | 14,7 | 85              | 27,5  | 9          | 10,6 | 1,46                           |              |              | 0,041                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 3,29          | 1,39          | Algorithm converged. | -0,044       | 0,126                          | 1,39           |                               | 0,2686        | 0,72                 | Algorithm converged. | 0,35         | 1,48   |  |      |                      |      |      |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 45         | 10,1 | 224             | 72,5  | 26         | 11,6 | 0,85                           |              |              | -0,015                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51         | 1,42          | 0,87          | Algorithm converged. | -0,066       | 0,035                          | 0,87           |                               |               | 1,15                 | Algorithm converged. | 0,73         | 1,82   |  |      |                      |      |      |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 48         | 13,5 | 180             | 58,3  | 19         | 10,6 | 1,32                           |              |              | 0,030                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 2,33          | 1,28          | Algorithm converged. | -0,028       | 0,087                          | 1,28           |                               | 0,1046        | 0,78                 | Algorithm converged. | 0,47         | 1,29   |  |      |                      |      |      |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 21         | 8,2  | 129             | 41,7  | 16         | 12,4 | 0,63                           |              |              | -0,042                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32         | 1,26          | 0,66          | Algorithm converged. | -0,108       | 0,024                          | 0,66           |                               |               | 1,51                 | Algorithm converged. | 0,81         | 2,79   |  |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |        |        |      |                      |      |       |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------|--------|------|----------------------|------|-------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |      | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |              |              |        |        |      |                      |      |       |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %    | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |        |      |                      |      |       |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 46         | 7,5 | 309             | 100,0 | 34         | 11,0 | 0,66                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41         | 1,05          | -0,035        | Algorithm converged. | -0,075       | 0,006                          | 0,69           |                               |               | Algorithm converged. | 0,45         | 1,04         | 0,0790 |        | 1,46 | Algorithm converged. | 0,96 | 2,22  |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 23         | 7,8 | 146             | 47,2  | 8          | 5,5  | 1,46                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 3,34          | 0,023         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,071                          | 1,42           |                               |               | Algorithm converged. | 0,65         | 3,10         | 0,3753 | 0,0141 | 0,70 | Algorithm converged. | 0,32 | 1,53  |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 23         | 7,3 | 163             | 52,8  | 26         | 16,0 | 0,42                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23         | 0,75          | -0,086        | Algorithm converged. | -0,150       | -0,023                         | 0,46           |                               |               | Algorithm converged. | 0,27         | 0,78         | 0,0037 |        | 2,18 | Algorithm converged. | 1,29 | 3,70  |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 3          | 3,9 | 41              | 13,3  | 8          | 19,5 | 0,17                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04         | 0,68          | -0,156        | Algorithm converged. | -0,285       | -0,027                         | 0,20           |                               |               | Algorithm converged. | 0,06         | 0,72         | 0,0138 | 0,0285 | 4,94 | Algorithm converged. | 1,39 | 17,63 |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 43         | 8,1 | 268             | 86,7  | 26         | 9,7  | 0,82                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49         | 1,36          | -0,016        | Algorithm converged. | -0,059       | 0,026                          | 0,83           |                               |               | Algorithm converged. | 0,52         | 1,32         | 0,4316 |        | 1,20 | Algorithm converged. | 0,76 | 1,92  |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 3          | 2,9 | 54              | 17,5  | 8          | 14,8 | 0,17                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04         | 0,67          | -0,119        | Algorithm converged. | -0,219       | -0,019                         | 0,19           |                               |               | Algorithm converged. | 0,05         | 0,70         | 0,0126 | 0,0256 | 5,14 | Algorithm converged. | 1,42 | 18,57 |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 43         | 8,5 | 255             | 82,5  | 26         | 10,2 | 0,82                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49         | 1,36          | -0,017        | Algorithm converged. | -0,061       | 0,027                          | 0,83           |                               |               | Algorithm converged. | 0,52         | 1,32         | 0,4407 |        | 1,20 | Algorithm converged. | 0,76 | 1,91  |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 10         | 6,1 | 85              | 27,5  | 8          | 9,4  | 0,63                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24         | 1,66          | -0,033        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,039                          | 0,65           |                               |               | Algorithm converged. | 0,27         | 1,59         | 0,3470 | 0,9038 | 1,53 | Algorithm converged. | 0,63 | 3,74  |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 36         | 8,1 | 224             | 72,5  | 26         | 11,6 | 0,67                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39         | 1,14          | -0,036        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,013                          | 0,69           |                               |               | Algorithm converged. | 0,43         | 1,12         | 0,1342 |        | 1,44 | Algorithm converged. | 0,89 | 2,33  |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 35         | 9,9 | 180             | 58,3  | 25         | 13,9 | 0,68                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39         | 1,17          | -0,040        | Algorithm converged. | -0,100       | 0,019                          | 0,71           |                               |               | Algorithm converged. | 0,44         | 1,15         | 0,1625 | 0,7829 | 1,41 | Algorithm converged. | 0,87 | 2,28  |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 11         | 4,3 | 129             | 41,7  | 9          | 7,0  | 0,60                           |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24         | 1,49          | -0,027        | Algorithm converged. | -0,077       | 0,024                          | 0,62           |                               |               | Algorithm converged. | 0,26         | 1,45         | 0,2705 |        | 1,62 | Algorithm converged. | 0,69 | 3,80  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |             | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                    |                      |              |    |
|-------------------------------------|-------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
|                                     |             | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                |                               | Relative Risk                  |                    |                      |              |    |
| Name                                | Level       | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                  | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| All                                 | n/a         | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.23346811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Sex                                 | Male        | 295      | 48,4  | 0          | 0,0 | 146             | 47,2  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             |                               | -                              | NE                 | NE                   | NE           |    |
|                                     | Female      | 315      | 51,6  | 1          | 0,3 | 163             | 52,8  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Age -1                              | < 18 years  | 76       | 12,5  | 0          | 0,0 | 41              | 13,3  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             |                               | -                              | NE                 | NE                   | NE           |    |
|                                     | >= 18 years | 534      | 87,5  | 1          | 0,2 | 268             | 86,7  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Age -2                              | < 20 years  | 104      | 17,0  | 0          | 0,0 | 54              | 17,5  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             |                               | -                              | NE                 | NE                   | NE           |    |
|                                     | >= 20 years | 506      | 83,0  | 1          | 0,2 | 255             | 82,5  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Composite symptom score at baseline | <= 11       | 163      | 26,7  | 0          | 0,0 | 85              | 27,5  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             |                               | -                              | NE                 | NE                   | NE           |    |
|                                     | >= 12       | 447      | 73,3  | 1          | 0,2 | 224             | 72,5  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Geographic region                   | Japan/Asia  | 355      | 58,2  | 0          | 0,0 | 180             | 58,3  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             |                               | -                              | NE                 | NE                   | NE           |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|      |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                    |                      |              |    |
|------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
|      |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                |                               | Relative Risk                  |                    |                      |              |    |
| Name | Level             | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                  | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
|      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | N=610    |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |  |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |       |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                      |              |       |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 5          | 0,8 | 309             | 100,0 | 4          | 1,3 | 0,63                           |              |                          | -0,005        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17         | 2,36          | 0,63          | Algorithm converged. | -0,019       | 0,010                          | 0,63           | 0,4934                        |               | 1,58                 | Algorithm converged. | 0,43         | 5,84  |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 2          | 0,7 | 146             | 47,2  | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           |       |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 3          | 1,0 | 163             | 52,8  | 4          | 2,5 | 0,38                           |              |                          | -0,015        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 1,73          | 0,39          | Algorithm converged. | -0,041       | 0,011                          | 0,39           | 0,2116                        |               | 2,58                 | Algorithm converged. | 0,58         | 11,38 |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 0          | 0,0 | 41              | 13,3  | 1          | 2,4 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 1,0000         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |       |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 5          | 0,9 | 268             | 86,7  | 3          | 1,1 | 0,83                           |              |                          | -0,002        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20         | 3,52          | 0,84          | Algorithm converged. | -0,017       | 0,013                          | 0,84           | 0,8058                        |               | 1,20                 | Algorithm converged. | 0,29         | 4,96  |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 0          | 0,0 | 54              | 17,5  | 1          | 1,9 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |       |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 5          | 1,0 | 255             | 82,5  | 3          | 1,2 | 0,84                           |              |                          | -0,002        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20         | 3,54          | 0,84          | Algorithm converged. | -0,018       | 0,014                          | 0,84           | 0,8102                        |               | 1,19                 | Algorithm converged. | 0,29         | 4,94  |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 1          | 0,6 | 85              | 27,5  | 2          | 2,4 | 0,26                           |              |                          | -0,017        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 2,87          | 0,26          | Algorithm converged. | -0,052       | 0,017                          | 0,26           | 0,2695                        | -             | 3,84                 | Algorithm converged. | 0,35         | 41,69 |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 4          | 0,9 | 224             | 72,5  | 2          | 0,9 | 1,00                           |              |                          | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 5,51          | 1,00          | Algorithm converged. | -0,015       | 0,015                          | 1,00           | 0,9979                        |               | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,18         | 5,41  |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 0          | 0,0 | 180             | 58,3  | 0          | 0,0 | NE                             |              |                          | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 5          | 2,0 | 129             | 41,7  | 4          | 3,1 | 0,62                           |              |                          | -0,011        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 2,37          | 0,63          | Algorithm converged. | -0,046       | 0,023                          | 0,63           | 0,4888                        |               | 1,58                 | Algorithm converged. | 0,43         | 5,79  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |             | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |               |  |              |              |               |                      |              |              |                |                               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|-------------------------------------|-------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|---------------|--|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|--|--|--|
|                                     |             | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              |               | Absolute Risk Difference                           |              |              |               | Relative Risk        |              |              |                |                               |               |                      |              | Relative Risk                  |  |  |  |
| Name                                | Level       | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   |  |  |  |
| All                                 | n/a         | 610      | 100,0 | 2          | 0,3 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | 1,01                           | 0,09         | 11,22        | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,008       | 0,008        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,09         | 11,13        | 0,9915         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,84                          |  |  |  |
| Sex                                 | Male        | 295      | 48,4  | 2          | 0,7 | 146             | 47,2  | 0          | 0,0 | *                              |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             |  |  |  |
|                                     | Female      | 315      | 51,6  | 0          | 0,0 | 163             | 52,8  | 1          | 0,6 | *                              |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             |  |  |  |
| Age -1                              | < 18 years  | 76       | 12,5  | 0          | 0,0 | 41              | 13,3  | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE           | NE            | NE   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE                             |  |  |  |
|                                     | >= 18 years | 534      | 87,5  | 2          | 0,4 | 268             | 86,7  | 1          | 0,4 | 1,00                           | 0,09         | 11,12        | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,009       | 0,009        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,09         | 11,02        | 0,9976         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,94                          |  |  |  |
| Age -2                              | < 20 years  | 104      | 17,0  | 0          | 0,0 | 54              | 17,5  | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE           | NE            | NE   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE                             |  |  |  |
|                                     | >= 20 years | 506      | 83,0  | 2          | 0,4 | 255             | 82,5  | 1          | 0,4 | 1,01                           | 0,09         | 11,17        | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,009       | 0,009        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,09         | 11,06        | 0,9949         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,89                          |  |  |  |
| Composite symptom score at baseline | <= 11       | 163      | 26,7  | 0          | 0,0 | 85              | 27,5  | 1          | 1,2 | *                              |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             |  |  |  |
|                                     | >= 12       | 447      | 73,3  | 2          | 0,4 | 224             | 72,5  | 0          | 0,0 | *                              |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             |  |  |  |
| Geographic region                   | Japan/Asia  | 355      | 58,2  | 1          | 0,3 | 180             | 58,3  | 0          | 0,0 | *                              |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|      |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |                      |              |       |
|------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|      |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk |              |                                |                               |               |                    |                      |              |       |
| Name | Level             | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
|      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 8,12         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,021        | 0,013        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02         | 0,6289                         |                               |               | 1,98               | Algorithm converged. | 0,12         | 31,35 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |              |    |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                |                               | Relative Risk                  |                      |                      |              |    |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                  | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 2          | 0,3 | 309             | 100,0 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.090744982 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 2          | 0,7 | 146             | 47,2  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                             | Algorithm converged. | NE                   | NE           |    |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 0          | 0,0 | 163             | 52,8  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | NE                            | NE                             | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 0          | 0,0 | 41              | 13,3  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE                   | NE           |    |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 2          | 0,4 | 268             | 86,7  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 0          | 0,0 | 54              | 17,5  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE                   | NE           |    |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 2          | 0,4 | 255             | 82,5  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 0          | 0,0 | 85              | 27,5  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 0          | 0,0 | 180             | 58,3  | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE                   | NE           |    |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 2          | 0,8 | 129             | 41,7  | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                               |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

All

|   |                       |       | Baloxavir Marboxil (N=610) |       |                     |     | Placebo (N=309) |       |                     |     |
|---|-----------------------|-------|----------------------------|-------|---------------------|-----|-----------------|-------|---------------------|-----|
|   |                       |       | Patients                   |       | Patients with Event |     | Patients        |       | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class                       | MedDRA Preferred Term | Level | n                          | %     | n                   | %   | n               | %     | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders                      |                       | n/a   | 610                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 309             | 100,0 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders                      | Nausea                | n/a   | 610                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 309             | 100,0 | 1                   | 0,3 |
| Infections and infestations                     |                       | n/a   | 610                        | 100,0 | 2                   | 0,3 | 309             | 100,0 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations                     | Bronchitis            | n/a   | 610                        | 100,0 | 2                   | 0,3 | 309             | 100,0 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations                     | Pneumonia             | n/a   | 610                        | 100,0 | 1                   | 0,2 | 309             | 100,0 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                       | n/a   | 610                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 309             | 100,0 | 1                   | 0,3 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

All

|   |             |     | Baloxavir Marboxil (N=610) |       |                     |     | Placebo (N=309) |       |                     |     |
|---|-------------|-----|----------------------------|-------|---------------------|-----|-----------------|-------|---------------------|-----|
|   |             |     | Patients                   |       | Patients with Event |     | Patients        |       | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | n/a | 610                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 309             | 100,0 | 1                   | 0,3 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | n/a | 610                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 309             | 100,0 | 1                   | 0,3 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | n/a | 610                        | 100,0 | 0                   | 0,0 | 309             | 100,0 | 1                   | 0,3 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40815****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|                             |                       |        | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|-----------------------------|-----------------------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|                             |                       |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level  | n                          | %    | n                   | %   | n               | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Male   | 295                        | 48,4 | 0                   | 0,0 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 1                   | 0,6 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | Male   | 295                        | 48,4 | 0                   | 0,0 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 1                   | 0,6 |
| Infections and infestations |                       | Male   | 295                        | 48,4 | 2                   | 0,7 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |                       | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | Male   | 295                        | 48,4 | 2                   | 0,7 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Male   | 295                        | 48,4 | 1                   | 0,3 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|   |            |        | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|------------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |            |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Infections and infestations                     | Pneumonia  | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | Male   | 295                        | 48,4 | 0                   | 0,0 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 1                   | 0,6 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | Male   | 295                        | 48,4 | 0                   | 0,0 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|   |             |        | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 1                   | 0,6 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Male   | 295                        | 48,4 | 0                   | 0,0 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 1                   | 0,6 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Male   | 295                        | 48,4 | 0                   | 0,0 | 146             | 47,2 | 0                   | 0,0 |



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|   |             |        | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Female | 315                        | 51,6 | 0                   | 0,0 | 163             | 52,8 | 1                   | 0,6 |
|   |             |        |                            |      |                     |     |                 |      |                     |     |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40815****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -1

|                             |                       |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|                             |                       |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level       | n                          | %    | n                   | %   | n               | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders  |                       | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  |                       | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 0                   | 0,0 | 268             | 86,7 | 1                   | 0,4 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 0                   | 0,0 | 268             | 86,7 | 1                   | 0,4 |
|                             |                       |             |                            |      |                     |     |                 |      |                     |     |
| Infections and infestations |                       | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |                       | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 2                   | 0,4 | 268             | 86,7 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 2                   | 0,4 | 268             | 86,7 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia             | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -1

|   |            |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |            |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Infections and infestations                     | Pneumonia  | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 1                   | 0,2 | 268             | 86,7 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 0                   | 0,0 | 268             | 86,7 | 1                   | 0,4 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -1

|   |             |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 0                   | 0,0 | 268             | 86,7 | 1                   | 0,4 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 0                   | 0,0 | 268             | 86,7 | 1                   | 0,4 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | < 18 years  | 76                         | 12,5 | 0                   | 0,0 | 41              | 13,3 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION:** Safety Evaluable Population A vs. C  
**ENDPOINT:** AEs leading to treatment discontinuation  
**MODEL:** Unstratified analysis  
**STUDY:** CV40815  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -1

|   |             |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 18 years | 534                        | 87,5 | 0                   | 0,0 | 268             | 86,7 | 1                   | 0,4 |
|   |             |             |                            |      |                     |     |                 |      |                     |     |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40815****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -2

|                             |                       |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|                             |                       |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level       | n                          | %    | n                   | %   | n               | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders  |                       | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  |                       | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 0                   | 0,0 | 255             | 82,5 | 1                   | 0,4 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 0                   | 0,0 | 255             | 82,5 | 1                   | 0,4 |
|                             |                       |             |                            |      |                     |     |                 |      |                     |     |
| Infections and infestations |                       | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |                       | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 2                   | 0,4 | 255             | 82,5 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 2                   | 0,4 | 255             | 82,5 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia             | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40815****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -2

|   |            |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |            |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Infections and infestations                     | Pneumonia  | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 1                   | 0,2 | 255             | 82,5 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 0                   | 0,0 | 255             | 82,5 | 1                   | 0,4 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -2

|   |             |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 0                   | 0,0 | 255             | 82,5 | 1                   | 0,4 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 0                   | 0,0 | 255             | 82,5 | 1                   | 0,4 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | < 20 years  | 104                        | 17,0 | 0                   | 0,0 | 54              | 17,5 | 0                   | 0,0 |



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION:** Safety Evaluable Population A vs. C  
**ENDPOINT:** AEs leading to treatment discontinuation  
**MODEL:** Unstratified analysis  
**STUDY:** CV40815  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age -2

|   |             |             | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |             | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 20 years | 506                        | 83,0 | 0                   | 0,0 | 255             | 82,5 | 1                   | 0,4 |
|   |             |             |                            |      |                     |     |                 |      |                     |     |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs C**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40815**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|                             |                       |                   | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|                             |                       |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level             | n                          | %    | n                   | %   | n               | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Infections and infestations |                       | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 1                   | 0,3 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |                       | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 1                   | 0,4 | 129             | 41,7 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 1                   | 0,3 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 1                   | 0,4 | 129             | 41,7 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 1                   | 0,3 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 0                   | 0,0 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc\_descriptive.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/c\_ae\_soc\_descriptive\_sq\_AELDIS\_SEAC.xl

02JUL2020 12:47

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs C**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40815**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|   |                       |                   | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-----------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |                       |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class                       | MedDRA Preferred Term | Level             | n                          | %    | n                   | %   | n               | %    | n                   | %   |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                       | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                       | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia            | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia            | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40815**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|   |                       |                   | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-----------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |                       |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class                       | MedDRA Preferred Term | Level             | n                          | %    | n                   | %   | n               | %    | n                   | %   |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain             | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain             | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw           | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw           | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc\_descriptive.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/c\_ae\_soc\_descriptive\_sq\_AELDIS\_SEAC.xl

02JUL2020 12:47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40815****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|                             |                       |                   | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|                             |                       |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level             | n                          | %    | n                   | %   | n               | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
|                             |                       |                   |                            |      |                     |     |                 |      |                     |     |
| Infections and infestations |                       | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 1                   | 0,3 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |                       | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 1                   | 0,4 | 129             | 41,7 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 1                   | 0,3 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 1                   | 0,4 | 129             | 41,7 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 1                   | 0,3 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40815****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|   |            |                   | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |            |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Infections and infestations                     | Pneumonia  | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|   |             |                   | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Japan/Asia        | 355                        | 58,2 | 0                   | 0,0 | 180             | 58,3 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40815**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|   |             |                   | Baloxavir Marboxil (N=610) |      |                     |     | Placebo (N=309) |      |                     |     |
|---|-------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|------|---------------------|-----|
|   |             |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients        |      | Patients with Event |     |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Rest of the world | 255                        | 41,8 | 0                   | 0,0 | 129             | 41,7 | 1                   | 0,8 |
|   |             |                   |                            |      |                     |     |                 |      |                     |     |













Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                     | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |       |                          |                      |   |       |               |                      |                      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |    |
|-----------------------------|---------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|----|
|                             |                     | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                  |        |      |                      |                      |       |    |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis     | n/a      | 610 | 100,0      | 9 | 1,5             | 309 | 100,0      | 2 | 0,6                            | 2,30 | 0,49   | 10,70 | 0,008                    | Algorithm converged. | -0,005  | 0,021 | 2,28          | Algorithm converged. | 0,50                 | 10,49 | 0,2899                         | NE     | 0,44 | Algorithm converged. | 0,10                 | 2,02  |    |    |
| Infections and infestations | Oral herpes         | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | 0,51 | 0,03   | 8,11  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,009  | 0,006 | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,07  | 0,6302                         | NE     | 1,97 | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,45 |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media        | n/a      | 610 | 100,0      | 4 | 0,7             | 309 | 100,0      | 2 | 0,6                            | 1,01 | 0,18   | 5,56  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,011  | 0,011 | 1,01          | Algorithm converged. | 0,19                 | 5,50  | 0,9880                         | NE     | 0,99 | Algorithm converged. | 0,18                 | 5,36  |    |    |
| Infections and infestations | Otosalpingitis      | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |
| Infections and infestations | Periodontitis       | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 41.685559867 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis         | n/a      | 610 | 100,0      | 3 | 0,5             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 15.822673975 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia           | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 2 | 0,6                            | 0,25 | 0,02   | 2,79  | -0,005                   | Algorithm converged. | -0,014  | 0,005 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,02                 | 2,78  | 0,2614                         | NE     | 3,95 | Algorithm converged. | 0,36                 | 43,37 |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 41.685559867 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Rhinitis            | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |
| Infections and infestations | Sinusitis           | n/a      | 610 | 100,0      | 7 | 1,1             | 309 | 100,0      | 8 | 2,6                            | 0,44 | 0,16   | 1,22  | -0,014                   | Algorithm converged. | -0,034  | 0,005 | 0,44          | Algorithm converged. | 0,16                 | 1,21  | 0,1126                         | NE     | 2,26 | Algorithm converged. | 0,83                 | 6,16  |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |                                    | (N=610)  |     |            |    | Placebo (N=309) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |        |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |      |       |
|--|------------------------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|----|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|  |                                    | Patients |     | with Event |    | Patients        |     | with Event |    | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis                        | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                         | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection            | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                         | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis                    | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                    | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 2  | 0,6                            | 0,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,79                     | -0,005 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,005         | 0,25                 | Algorithm converged. | 0,02 | 2,78                           | 0,2614 | NE      | 3,95                 | Algorithm converged. | 0,36 | 43,37 |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn                       | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                         | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture                     | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                         | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations                                 |                                    | n/a      | 610 | 100,0      | 20 | 3,3             | 309 | 100,0      | 10 | 3,2                            | 1,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47 | 2,19                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,024 | 0,025         | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,48 | 2,14                           | 0,9727 | NE      | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,47 | 2,08  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased | n/a      | 610 | 100,0      | 6  | 1,0             | 309 | 100,0      | 4  | 1,3                            | 0,76 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21 | 2,70                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,018 | 0,012         | 0,76                 | Algorithm converged. | 0,22 | 2,67                           | 0,6687 | NE      | 1,32                 | Algorithm converged. | 0,37 | 4,63  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

















Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                       |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk |                                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | *                              |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 3          | 1,8 | 0,17                           | 0,02         | 1,65                     | -0,015        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | -0,037        | 0,006        | 0,17          | Algorithm converged. | 0,02         | 1,65          | 0,1267                         |                               | 5,80          | Algorithm converged. | 0,61         | 55,30        |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | 0,03         | 8,30                     | -0,003        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | -0,016        | 0,011        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,22          | 0,6405                         |                               | 1,93          | Algorithm converged. | 0,12         | 30,70        |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | *                              |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                              |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |                          |        |    |               |  |                      |                      |       |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |                      |                      |                      |        |        |      |                      |      |      |
|----------------------------|------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----|---------------|--|----------------------|----------------------|-------|------|--------------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|------|----------------------|------|------|
|                            |                              |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference |        |    | Relative Risk |  |                      | Relative Risk        |       |      |                                |  |                      |                      |                      |        |        |      |                      |      |      |
|                            |                              |        |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |                          |        |    |               |  |                      |                      |       |      |                                |  |                      |                      |                      |        |        |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer               | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |               |  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             |  |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Constipation                 | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 |                                |  | NE   | NE                       | NE     | NE |               |  | NE                   | NE                   | NE    | NE   |                                |  | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Constipation                 | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 3          | 1,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |               |  | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999                         |  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                    | Male   | 295      | 48,4 | 8          | 2,7 | 146             | 47,2 | 4          | 2,7 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 3,34                     | 0,000  |    |               |  | Algorithm converged. | -0,033               | 0,032 | 0,99 |                                |  | Algorithm converged. | 0,30                 | 3,23                 | 0,9865 | 0,3778 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,31 | 3,30 |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                    | Female | 315      | 51,6 | 10         | 3,2 | 163             | 52,8 | 10         | 6,1 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 1,23                     | -0,030 |    |               |  | Algorithm converged. | -0,071               | 0,012 | 0,52 |                                |  | Algorithm converged. | 0,22                 | 1,22                 | 0,1314 |        | 1,93 | Algorithm converged. | 0,82 | 4,55 |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis                | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |               |  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             |  |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis                | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     |    |               |  | NE                   | NE                   | NE    | NE   |                                |  | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |               |  | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999                         |  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | Female | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |               |  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             |  |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     |    |               |  | NE                   | NE                   | NE    | NE   |                                |  | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |               |  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             |  |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |               |  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             |  |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE     |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                              |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |   |        |       |               |                      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |      |                      |      |       |
|--|------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|---|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|--------------------------------|---------|------|----------------------|------|-------|
| Gastrointestinal disorders                           | Incarcerated inguinal hernia | Female | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |   |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                  |         |      |                      |      |       |
|  |                              |        | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea                       | Male   | 295      | 48,4 | 2          | 0,7 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,52 | -0,007                   | Algorithm converged.  | -0,028 | 0,014 | 0,49          | Algorithm converged. | 0,07 | 3,48 | 0,4796                         | -       | 2,02 | Algorithm converged. | 0,29 | 14,20 |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea                       | Female | 315      | 51,6 | 6          | 1,9 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | 1,56                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 7,83 | 0,007                    | Algorithm converged.  | -0,016 | 0,029 | 1,55          | Algorithm converged. | 0,32 | 7,61 | 0,5875                         | 0,64    |      | Algorithm converged. | 0,13 | 3,16  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                   | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | -       | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                   | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                    | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                    | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                     | Male   | 295      | 48,4 | 2          | 0,7 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | -       | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                     | Female | 315      | 51,6 | 3          | 1,0 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | 0,77                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13 | 4,68 | -0,003                   | Algorithm converged.  | -0,023 | 0,017 | 0,78          | Algorithm converged. | 0,13 | 4,60 | 0,7802                         | 1,29    |      | Algorithm converged. | 0,22 | 7,63  |
| General disorders and administration site conditions |                              | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| General disorders and administration site conditions |                              | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                         | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort             | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort             | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                         | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.









Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                         | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |  |               |      |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |                      |      |       |
|--|-------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--|---------------|------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|------|-------|
|  |                         | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |  | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                  |        |        |         |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Rhinitis                | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations                    | Rhinitis                | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.  |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis               | Male     | 295 | 48,4       | 2 | 0,7             | 146 | 47,2       | 2 | 1,4                            | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,52                     | -0,007 | Algorithm converged. | -0,028   | 0,014         | 0,49 | Algorithm converged. | 0,07                 | 3,48                           | 0,4796 | -      | 2,02    | Algorithm converged. | 0,29 | 14,20 |
| Infections and infestations                    | Sinusitis               | Female   | 315 | 51,6       | 5 | 1,6             | 163 | 52,8       | 6 | 3,7                            | 0,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13 | 1,40                     | -0,021 | Algorithm converged. | -0,053   | 0,011         | 0,43 | Algorithm converged. | 0,13                 | 1,39                           | 0,1594 | -      | 2,32    | Algorithm converged. | 0,72 | 7,48  |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis             | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis             | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.  |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.  |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.  |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.29495618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 2 | 1,2                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.  |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |  | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |       |                      |        |                      |      |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |                      |      |      |
|----------------|--|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|----------------------|------|----------------------|--------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|
|                |  | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |        | Relative Risk        |      |                      |        | Relative Risk                  |         |                      |                      |                      |      |      |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |      |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |      |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood creatinine increased             | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |      |
| Investigations | Blood creatinine increased             | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood lactate dehydrogenase increased  | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Investigations | Blood lactate dehydrogenase increased  | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood potassium decreased              | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood potassium decreased              | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |      |
| Investigations | Blood pressure increased               | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                              | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood pressure increased               | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Investigations | Blood urine present                    | Male     | 295 | 48,4       | 3 | 1,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | 1,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 14,45                    | 0,003 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,021                | 1,48 | Algorithm converged. | 0,16   | 14,15                          | 0,7311  | -                    | 0,67                 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,42 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                |                                  | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |                      |                      |       |    |    |
|------------------------------------|----------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|----|
|                                    |                                  | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                  |        |        |         |                      |                      |       |    |    |
| Investigations                     | Haemoglobin urine present        | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |    |
| Investigations                     | Haemoglobin urine present        | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive  | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |    |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive  | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Investigations                     | Liver function test abnormal     | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |    |
| Investigations                     | Liver function test abnormal     | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | NE |    |
| Investigations                     | Protein urine present            | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | NE |    |
| Investigations                     | Protein urine present            | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |    |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | Male     | 295 | 48,4       | 2 | 0,7             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,01                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016         | 0,99 | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,83                          | 0,9933 | -      | 1,01    | Algorithm converged. | 0,09                 | 11,05 |    |    |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | 0,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,30                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,016 | 0,011         | 0,52 | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,22                           | 0,6405 | -      | 1,93    | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,70 |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |               |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |        |                          |        |       |        |                      |        |       |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |      |       |
|---|---------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|--------|--------------------------|--------|-------|--------|----------------------|--------|-------|--------|--------------------------------|--------|----------------------|------|-------|
|   |               |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |       |        | Absolute Risk Difference |        |       |        | Relative Risk        |        |       |        | Relative Risk                  |        |                      |      |       |
| Disorder  | Treatment     | Sex    | N        | %    | n          | %   | N               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI   | OR    | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR    | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR    | 95% CI | OR                             | 95% CI |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Gout          | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          |        |       |        |                      |        |       |        |                                |        |                      |      |       |
|   |               |        |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |       |        |                          |        |       |        |                      |        |       |        |                                |        |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Gout          | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE     | NE                             | NE     | NE                   |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia    | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE     | NE                             | NE     | NE                   |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia    | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          |        |       |        |                      |        |       |        |                                |        |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |               | Male   | 295      | 48,4 | 2          | 0,7 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | 0,49                           | 0,07   | 3,52  | -0,007 | Algorithm converged.     | -0,028 | 0,014 | 0,49   | Algorithm converged. | 0,07   | 3,48  | 0,4796 | -                              | 2,02   | Algorithm converged. | 0,29 | 14,20 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |               | Female | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 1,03                           | 0,09   | 11,50 | 0,000  | Algorithm converged.     | -0,015 | 0,015 | 1,03   | Algorithm converged. | 0,09   | 11,33 | 0,9776 |                                | 0,97   | Algorithm converged. | 0,09 | 10,58 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia    | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          |        |       |        |                      |        |       |        |                                |        |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia    | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          |        |       |        |                      |        |       |        |                                |        |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain     | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | 0,49                           | 0,03   | 7,94  | -0,003 | Algorithm converged.     | -0,018 | 0,011 | 0,49   | Algorithm converged. | 0,03   | 7,86  | 0,6180 | -                              | 2,02   | Algorithm converged. | 0,13 | 32,07 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain     | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | 0,03   | 8,30  | -0,003 | Algorithm converged.     | -0,016 | 0,011 | 0,52   | Algorithm converged. | 0,03   | 8,22  | 0,6405 |                                | 1,93   | Algorithm converged. | 0,12 | 30,70 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Muscle spasms | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE     | NE                             | NE     | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

















Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                                      |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9,3689940254 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 3          | 1,1 | 0,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 1,60                     | -0,009        | Algorithm converged.  | -0,022        | 0,004        | 0,17          | Algorithm converged. | 0,02         | 1,60                           | 0,1207         |                               | 5,98          | Algorithm converged. | 0,62         | 57,19        |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,04                     | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,010        | 0,006        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03         | 7,99                           | 0,6254         |                               | 1,99          | Algorithm converged. | 0,13         | 31,73        |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 1,0000         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 1,0000         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

Table with columns for subgroups (Age, Ear and labyrinth disorders, Eye disorders), treatment groups (N=610, Placebo N=309), and various metrics (Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk).

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -1  |                         | (N=610)     |          |      |            | Placebo (N=309) |          |      |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |            |  |  |  |                          |  |  |  |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|-------------------------|-------------|----------|------|------------|-----------------|----------|------|------------|--------------------------------|------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--------------------------------|--|--|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|   |                         |             | Patients |      | with Event |                 | Patients |      | with Event |                                | Odds Ratio |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |                                |  |  | Relative Risk |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Eye disorders   | Blepharitis             | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2             | 268      | 86,7 | 0          | 0,0                            | *          |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Eye disorders   | Conjunctivitis allergic | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0             | 41       | 13,3 | 1          | 2,4                            | *          |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Eye disorders   | Conjunctivitis allergic | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0             | 268      | 86,7 | 0          | 0,0                            | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE  |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  |                         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 5          | 6,6             | 41       | 13,3 | 3          | 7,3                            | 0,89       |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  |                         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 32         | 6,0             | 268      | 86,7 | 22         | 8,2                            | 0,71       |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0             | 41       | 13,3 | 0          | 0,0                            | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE  |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4             | 268      | 86,7 | 0          | 0,0                            | *          |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3             | 41       | 13,3 | 1          | 2,4                            | 0,53       |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4             | 268      | 86,7 | 1          | 0,4                            | 1,00       |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Aphthous ulcer          | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0             | 41       | 13,3 | 0          | 0,0                            | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE  |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Aphthous ulcer          | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2             | 268      | 86,7 | 0          | 0,0                            | *          |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Constipation            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0             | 41       | 13,3 | 0          | 0,0                            | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE NE  |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Constipation            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0             | 268      | 86,7 | 3          | 1,1                            | *          |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                         |             |          |      |            |                 |          |      |            |                                |            |  |  |  |                          |  |  |  |               |                                |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                            |                              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |      |                      |      |       |
|----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|--------------------------------|---|------|----------------------|------|-------|
|                            |                              |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                  |   |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 3          | 3,9 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | 0,80                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13 | 5,00 | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,088 | 0,070 | 0,81          | Algorithm converged. | 0,14 | 4,65 | 0,8124                         | - | 1,24 | Algorithm converged. | 0,22 | 7,10  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                    | >= 18 years | 534      | 87,5 | 15         | 2,8 | 268             | 86,7 | 12         | 4,5 | 0,62                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28 | 1,34 | -0,017                   | Algorithm converged. | -0,045 | 0,012 | 0,63          | Algorithm converged. | 0,30 | 1,32 | 0,2198                         | - | 1,59 | Algorithm converged. | 0,76 | 3,36  |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis                | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis                | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,57 | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,015 | 0,008 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,07 | 3,54 | 0,4893                         | - | 1,99 | Algorithm converged. | 0,28 | 14,07 |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | - | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 7          | 1,3 | 268             | 86,7 | 4          | 1,5 | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 3,02 | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,019 | 0,016 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,26 | 2,97 | 0,8348                         | - | 1,14 | Algorithm converged. | 0,34 | 3,86  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|  |                           |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|---------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|---|--|------|------|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |                           |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio  |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                           |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                           |             |          |      |            |     |                 |      |            |     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                 | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                 | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                           |             |          |      |            |     |                 |      |            |     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 5          | 0,9 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | 1,26  |  | 0,24 | 6,52 | 0,002                    |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                           |             |          |      |            |     |                 |      |            |     | Convergence criterion ((CONV-E-S) satisfied.  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| General disorders and administration site conditions |                           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| General disorders and administration site conditions |                           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                           |             |          |      |            |     |                 |      |            |     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                           |             |          |      |            |     |                 |      |            |     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *   |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                           |             |          |      |            |     |                 |      |            |     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE  |  |      |      |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Age -1, (N=610) Patients with Event, (N=309) Patients with Event, Baloxavir Marboxil vs. Placebo (Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk), Placebo vs. Baloxavir Marboxil (Relative Risk). Rows include conditions like Hepatobiliary disorders, Immune system disorders, Infections and infestations.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -1                      |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |      |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|--------------------------------|---------|----------------------|------|------|
|                             |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                  |         |                      |      |      |
|                             |                       |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                |         |                      |      |      |
| Infections and infestations | Bronchitis            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 15         | 2,8 | 268             | 86,7 | 15         | 5,6 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23 | 1,01 | -0,028                   | Algorithm converged. | -0,059 | 0,003 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,25 | 1,01 | 0,0537                         | 1,99    | Algorithm converged. | 0,99 | 4,01 |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 1,0000                         | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Genital herpes        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Genital herpes        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |       |        |                      |         |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |
|-----------------------------|------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|-------|--------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|------|--------|
|                             |                  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |       |        | Relative Risk        |         |                      |                      | Relative Risk                  |                      |      |        |
| Event                       | Subgroup         | Age         | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI   | OR   | 95% CI  | OR                       | 95% CI               | OR    | 95% CI | OR                   | 95% CI  | OR                   | 95% CI               | OR                             | 95% CI               | OR   | 95% CI |
| Infections and infestations | Impetigo         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 1,0000               | -       | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                           | NE                   |      |        |
| Infections and infestations | Impetigo         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Infections and infestations | Meningitis viral | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Infections and infestations | Meningitis viral | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 8          | 1,5 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | 2,02                           | 0,43   | 9,59 | 0,008   | Algorithm converged.     | -0,007               | 0,022 | 2,01   | Algorithm converged. | 0,43    | 9,39                 | 0,3759               | 0,50                           | Algorithm converged. | 0,11 | 2,33   |
| Infections and infestations | Oral herpes      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Infections and infestations | Oral herpes      | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           | 0,03   | 8,04 | -0,002  | Algorithm converged.     | -0,010               | 0,006 | 0,50   | Algorithm converged. | 0,03    | 7,99                 | 0,6254               | 1,99                           | Algorithm converged. | 0,13 | 31,73  |
| Infections and infestations | Otitis media     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.3689940254 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | -       | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                           | NE                   |      |        |
| Infections and infestations | Otitis media     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 4          | 0,7 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Infections and infestations | Otosalpingitis   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Infections and infestations | Otosalpingitis   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             |                      |      |        |
| Infections and infestations | Periodontitis    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE   | NE     |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                         |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |        |                          |        |       |        |                      |        |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |    |
|-----------------------------|-------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------|--------------------------|--------|-------|--------|----------------------|--------|------|--------|--------------------------------|----------------------|------|--------|----|
|                             |                         |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |        | Absolute Risk Difference |        |       |        | Relative Risk        |        |      |        | Relative Risk                  |                      |      |        |    |
| Event                       | Subgroup                | Age         | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI   | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR    | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                             | 95% CI               | OR   | 95% CI |    |
| Infections and infestations | Periodontitis           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia               | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | 0,25                           | 0,02   | 2,76 | -0,006 | Algorithm converged.     | -0,017 | 0,005 | 0,25   | Algorithm converged. | 0,02   | 2,75 | 0,2581 | 3,99                           | Algorithm converged. | 0,36 | 43,75  |    |
| Infections and infestations | bacterial               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Rhinitis                | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Rhinitis                | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Sinusitis               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Sinusitis               | >= 18 years | 534      | 87,5 | 7          | 1,3 | 268             | 86,7 | 7          | 2,6 | 0,50                           | 0,17   | 1,43 | -0,013 | Algorithm converged.     | -0,034 | 0,008 | 0,50   | Algorithm converged. | 0,18   | 1,42 | 0,1927 | 1,99                           | Algorithm converged. | 0,71 | 5,62   |    |
| Infections and infestations | Tonsillitis             | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Tonsillitis             | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Urinary tract infection | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                |  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |   |       |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|--|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|----|----|----|----|----|----|
|                |  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations |  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |      |                          |                      |   |       |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations |  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 2          | 2,6 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,89 | -0,022                   | Algorithm converged. | -0,098  | 0,053 | 0,54          | Algorithm converged. | 0,08                 | 3,69 | 0,5293                         | -      | 1,85    | Algorithm converged. | 0,27                 | 12,68 |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations |  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 18         | 3,4 | 268             | 86,7 | 8          | 3,0 | 1,13                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49 | 2,64 | 0,004                    | Algorithm converged. | -0,022  | 0,029 | 1,13          | Algorithm converged. | 0,50                 | 2,56 | 0,7714                         |        | 0,89    | Algorithm converged. | 0,39                 | 2,01  |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | 0,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,96 | -0,036                   | Algorithm converged. | -0,106  | 0,035 | 0,27          | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,89 | 0,2786                         | -      | 3,71    | Algorithm converged. | 0,35                 | 39,67 |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 5          | 0,9 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24 | 6,52 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,011  | 0,015 | 1,25          | Algorithm converged. | 0,25                 | 6,42 | 0,7854                         |        | 0,80    | Algorithm converged. | 0,16                 | 4,08  |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.348124037 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood creatinine increased             | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood creatinine increased             | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood lactate dehydrogenase increased  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                |                                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |   |  |    |               |    |    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |                      |    |    |
|----------------|-------------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|--|----|---------------|----|----|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----------------------|----|----|
|                |                                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |   |  |    | Relative Risk |    |    |                      | Relative Risk                  |    |    |    |    |                      |    |    |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal          | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |    |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE  |  | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.348124037 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |    |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Glucose urine present               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE  |  | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE |    |
| Investigations | Glucose urine present               | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |    |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Haemoglobin urine present           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE  |  | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE |    |
| Investigations | Haemoglobin urine present           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |    |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Hepatitis C virus test positive     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE  |  | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE |    |
| Investigations | Hepatitis C virus test positive     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |    |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                                    |                                  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |      |        |                          |    |    |    |               |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|------|------|--------|--------------------------|----|----|----|---------------|----|--------------------------------|----|---------------|--|--|--|--|----------------------|----------------------|-------|------|--------|----------------------|---------|----------------------|--------|----|------|----------------------|--------|-------|------|----------------------|------|------|
|                                    |                                  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |      |      |        | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |                                |    | Relative Risk |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Investigations                     | Liver function test abnormal     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Investigations                     | Liver function test abnormal     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE   |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Investigations                     | Protein urine present            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 |                                | NE   | NE   | NE     |                          | NE | NE | NE |               | NE | NE                             | NE |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      | -      | NE                   |         | NE                   | NE     | NE |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Investigations                     | Protein urine present            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 |                      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 |                                | NE   | NE   | NE     |                          | NE | NE | NE |               | NE | NE                             | NE |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      | -      | NE                   |         | NE                   | NE     | NE |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 1,51                           |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  | 0,16                 | 14,57                | 0,002 |      |        | Algorithm converged. | -0,008  | 0,012                | 1,51   |    | 0,16 | 14,41                | 0,7225 |       | 0,66 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,35 |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           | 0,03 | 8,04 | -0,002 |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  | Algorithm converged. | -0,010               | 0,006 | 0,50 |        | Algorithm converged. | 0,03    | 7,99                 | 0,6254 |    | 1,99 | Algorithm converged. | 0,13   | 31,73 |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 |                                | NE   | NE   | NE     |                          | NE | NE | NE |               | NE | NE                             | NE |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                             | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 |                                | NE   | NE   | NE     |                          | NE | NE | NE |               | NE | NE                             | NE |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      | -      | NE |      | NE                   | NE     | NE    |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                             | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Polydipsia                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 |                                | NE   | NE   | NE     |                          | NE | NE | NE |               | NE | NE                             | NE |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      | -      | NE |      | NE                   | NE     | NE    |      |                      |      |      |
|                                    |                                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |  |  |  |  |                      |                      |       |      |        |                      |         |                      |        |    |      |                      |        |       |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|   |                            |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |    |   |        |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|----------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----|---|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                            |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |    |   |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw                | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw                | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 6          | 1,1 | 268             | 86,7 | 4          | 1,5 | 0,75                           |  | 0,21 | 2,68 | -0,004                   |    | Algorithm converged.  | -0,021 | 0,013         | 0,75 | Algorithm converged. | 0,21 | 2,64                           | 0,6579 | 1,33    | Algorithm converged. | 0,38                 | 4,67                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 4          | 1,5 | 0,37                           |  | 0,08 | 1,68 | -0,009                   |    | Algorithm converged.  | -0,025 | 0,007         | 0,38 | Algorithm converged. | 0,08 | 1,67                           | 0,1986 | 2,66    | Algorithm converged. | 0,60                 | 11,79                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39,270317978 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Hypoaesthesia              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                          |                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |  |   |      |                      |      |    |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |    |
|--------------------------|---------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|--|---|------|----------------------|------|----|--------|--------------------------------|---------|----------------------|------|----|
|                          |                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |  |   |      | Relative Risk        |      |    |        | Relative Risk                  |         |                      |      |    |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     |                                | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Occipital neuralgia | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       |  | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE |        | NE                             | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Occipital neuralgia | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     |                                | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Parosmia            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     |                                | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Parosmia            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       |  | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE |        | NE                             | NE      | NE                   | NE   |    |
| Psychiatric disorders    |                     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 |                                | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    |                     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       |  | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE |        | NE                             | NE      | NE                   | NE   |    |
| Psychiatric disorders    | Abnormal behaviour  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 |                                | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    | Abnormal behaviour  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       |  | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE |        | NE                             | NE      | NE                   | NE   |    |
| Psychiatric disorders    | Nightmare           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 |                                | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    | Nightmare           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       |  | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE |        | NE                             | NE      | NE                   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|  |                 |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |   |        |       |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |               |         |         |                      |      |       |
|--|-----------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|---|--------|-------|---------------|----------------------|--------------------------------|------|---------------|---------|---------|----------------------|------|-------|
|  |                 |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |   |        |       | Relative Risk |                      |                                |      | Relative Risk |         |         |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders              |                 | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,76 | -0,011                   | Algorithm converged.  | -0,065 | 0,042 | 0,54          | Algorithm converged. | 0,03                           | 8,40 | 0,6595        | -       | 1,85    | Algorithm converged. | 0,12 | 28,87 |
| Renal and urinary disorders              |                 | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE   | NE            |         | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria      | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE   | NE            |         | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Haemoglobinuria | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE   | NE            | -       | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Haemoglobinuria | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Pollakiuria     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 15.421682344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   | 1,0000        | -       | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Pollakiuria     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Reproductive system and breast disorders |                 | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | -       | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Reproductive system and breast disorders |                 | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   | 0,9999        | >999.99 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
ENDPOINT: Any AEs  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40815  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -1  |               |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |                          |        |                      |        |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |                      |      |       |
|---|---------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
|   |               |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |         |                      |                      |                      |      |       |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | -                              | NE      | NE                   | NE                   | NE                   |      |       |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                         | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 4          | 5,3 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | 1,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 6,18                     | 0,004  | Algorithm converged. | -0,079 | 0,087         | 1,08                 | Algorithm converged. | 0,21 | 5,64                           | 0,9283  | -                    | 0,93                 | Algorithm converged. | 0,18 | 4,85  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |               | >= 18 years | 534      | 87,5 | 6          | 1,1 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,76                     | -0,011 | Algorithm converged. | -0,065 | 0,042         | 0,54                 | Algorithm converged. | 0,03 | 8,40                           | 0,6595  | -                    | 1,85                 | Algorithm converged. | 0,12 | 28,87 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,76                     | -0,011 | Algorithm converged. | -0,065 | 0,042         | 0,54                 | Algorithm converged. | 0,03 | 8,40                           | 0,6595  | -                    | 1,85                 | Algorithm converged. | 0,12 | 28,87 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -1  |              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |                      |        |       |   |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |               |                      |                      |      |        |         |                      |                      |    |    |
|---|--------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---|----------------------|--------------------------------|-------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|   |              |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk   |                      |                                |       | Relative Risk |                      |                      |      |        |         |                      |                      |    |    |
|   |              |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |       |                          |                      |        |       |   |                      |                                |       |               |                      |                      |      |        |         |                      |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      |                      |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.348124037 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |                                |       | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      |                      |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |              | >= 18 years | 534      | 87,5 | 5          | 0,9 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 2,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 21,70 | 0,006                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,017 | 2,51  | Algorithm converged. | 0,29                           | 21,37 | 0,3999        | 0,40                 | Algorithm converged. | 0,05 | 3,39   |         |                      |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Asteatosis   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      |                      |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Asteatosis   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |                                |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      |                      |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |                                |       | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Night sweats | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      |                      |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Night sweats | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |                                |       | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
ENDPOINT: Any AEs  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40815  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -1                                 |           |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |   |    |    |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |               |    |    |                      |
|--|-----------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|----|----|---------------|----------------------|--------------------------------|----|---------------|----|----|----------------------|
|  |           |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |   |    |    | Relative Risk |                      |                                |    | Relative Risk |    |    |                      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE                   | NE                             | -  | NE            | NE | NE | NE                   |
|  |           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE            | NE | NE | Algorithm converged. |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE                   | -                              | NE | NE            | NE | NE |                      |
|  |           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.348124037 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE            | NE | NE | Algorithm converged. |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                                      |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |               |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                      | Relative Risk |              |                                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.863537434 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 3          | 1,2 | 0,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 1,61         | -0,010        | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,004        | 0,17          | Algorithm converged. | 0,02          | 1,61         | 0,1215                         |                               | 5,95          | Algorithm converged. | 0,62         | 56,94        |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,07         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,011       | 0,007        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02         | 0,6275                         |                               | 1,98          | Algorithm converged. | 0,12         | 31,59        |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647957 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

Table with columns for Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and warnings. Rows include categories like Eye disorders, Gastrointestinal disorders, and Enterocolitis.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                            |                              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |    |                      |        |               |      |   |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |        |    |                      |    |                      |      |       |    |                      |                      |    |    |
|----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----|----------------------|--------|---------------|------|---|----------------------|--------------------------------|------|--------|----|----------------------|----|----------------------|------|-------|----|----------------------|----------------------|----|----|
|                            |                              |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |    |                      |        | Relative Risk |      |   |                      | Relative Risk                  |      |        |    |                      |    |                      |      |       |    |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE  | NE                   | NE                             | NE   | NE     | NE | NE                   | NE | NE                   | NE   | NE    | NE |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 0,50                           |  | 0,07 | 3,58 | -0,004                   |    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,008         | 0,50 |   | Algorithm converged. | 0,07                           | 3,56 | 0,4919 |    | 1,98                 |    | Algorithm converged. | 0,28 | 14,01 |    |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |      |      |                          |    |                      |        |               |      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                      |                                |      |        |    | Algorithm converged. | NE | NE                   | NE   | NE    | -  | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |    | NE                   | NE     | NE            |      | NE  | NE                   | NE                             | NE   |        | NE |                      | NE | NE                   | NE   | NE    | NE |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |    | NE                   | NE     | NE            |      | NE  | NE                   | NE                             | NE   |        | NE |                      | NE | NE                   | NE   | NE    | NE |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |      |      |                          |    |                      |        |               |      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |                      |                                |      |        |    | Algorithm converged. | NE | NE                   | NE   | NE    | NE | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |      |      |                          |    |                      |        |               |      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |                      |                                |      |        |    | Algorithm converged. | NE | NE                   | NE   | NE    | -  | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 7          | 1,4 | 255             | 82,5 | 4          | 1,6 | 0,88                           |  | 0,26 | 3,04 | -0,002                   |    | Algorithm converged. | -0,020 | 0,016         | 0,88 |   | Algorithm converged. | 0,26                           | 2,98 | 0,8399 |    | 1,13                 |    | Algorithm converged. | 0,34 | 3,84  |    |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |      |      |                          |    |                      |        |               |      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |                      |                                |      |        |    | Algorithm converged. | NE | NE                   | NE   | NE    | -  | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |    | NE                   | NE     | NE            |      | NE  | NE                   | NE                             | NE   |        | NE |                      | NE | NE                   | NE   | NE    | NE |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |    | NE                   | NE     | NE            |      | NE  | NE                   | NE                             | NE   |        | NE |                      | NE | NE                   | NE   | NE    | NE | NE                   |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |      |      |                          |    |                      |        |               |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |                                |      |        |    | Algorithm converged. | NE | NE                   | NE   | NE    | NE | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |    | NE                   | NE     | NE            |      | NE  | NE                   | NE                             | NE   |        | NE |                      | NE | NE                   | NE   | NE    | NE | NE                   |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 5          | 1,0 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 1,26                           |  | 0,24 | 6,55 | 0,002                    |    | Algorithm converged. | -0,012 | 0,016         | 1,26 |   | Algorithm converged. | 0,25                           | 6,45 | 0,7816 |    | 0,79                 |    | Algorithm converged. | 0,16 | 4,06  |    |                      |                      |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

Table with columns: General disorders and administration site conditions, Patients (N=610), with Event, Patients (N=309), with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include categories like Chest discomfort, Hepatobiliary disorders, Immune system disorders, and Infections and infestations.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |   |        |       |               |                      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |      |       |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|---|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                             |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |   |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                  |      |                      |                      |      |       |
| Infections and infestations |                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 43         | 8,5 | 255             | 82,5 | 28         | 11,0 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied.      | 0,46 | 1,24  | -0,025                   | Algorithm converged.  | -0,070 | 0,021 | 0,77          | Algorithm converged. | 0,49 | 1,22  | 0,2659                         | 1,29 | Algorithm converged. | 0,82                 | 2,03 |       |
| Infections and infestations | Acute sinusitis       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999                         | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4  | 1,51                           | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied.      | 0,16 | 14,64 | 0,002                    | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,012 | 1,51          | Algorithm converged. | 0,16 | 14,46 | 0,7198                         | 0,66 | Algorithm converged. | 0,07                 | 6,33 |       |
| Infections and infestations | Bronchitis            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7  | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied.      | 0,02 | 2,85  | -0,027                   | Algorithm converged.  | -0,081 | 0,026 | 0,26          | Algorithm converged. | 0,02 | 2,80  | 0,2663                         | -    | 3,85                 | Algorithm converged. | 0,36 | 41,53 |
| Infections and infestations | Bronchitis            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 15         | 3,0 | 255             | 82,5 | 15         | 5,9  | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied.      | 0,24 | 1,02  | -0,029                   | Algorithm converged.  | -0,062 | 0,003 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,25 | 1,01  | 0,0549                         | 1,98 | Algorithm converged. | 0,99                 | 3,99 |       |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0  | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0  | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999                         | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0  | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Genital herpes        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0  | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Genital herpes        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0  | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0  | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Impetigo         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Impetigo         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Meningitis viral | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Meningitis viral | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 8          | 1,6 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 2,03                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral herpes      | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral herpes      | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 4          | 0,8 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                         |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |        |                      |                      |                      |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                         |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      | Relative Risk                  |        |    |        |                      |                      |                      |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Otosalpingitis          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otosalpingitis          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Periodontitis           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Periodontitis           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Pneumonia               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,78 | -0,006                   | Algorithm converged. | -0,017 | 0,006 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,02 | 2,77                           | 0,2594 |    | 3,97   | Algorithm converged. | 0,36                 | 43,56                |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Rhinitis                | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Rhinitis                | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39 | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,049 | 0,032 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,14                           | 0,6407 |    | 1,93   | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,19                |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 6          | 1,2 | 255             | 82,5 | 7          | 2,7 | 0,43                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 1,28 | -0,016                   | Algorithm converged. | -0,038 | 0,007 | 0,43          | Algorithm converged. | 0,15 | 1,27                           | 0,1277 |    | 2,32   | Algorithm converged. | 0,79                 | 6,82                 |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Tonsillitis             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Tonsillitis             | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Urinary tract infection | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -2   |                         |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |        |                          |        |                      |                      |               |        |        |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |      |                      |      |       |
|--|-------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------|--------------------------|--------|----------------------|----------------------|---------------|--------|--------|--------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|------|----------------------|------|-------|
| Event  | Subgroup                | Age         | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |        | Absolute Risk Difference |        |                      |                      | Relative Risk |        |        |        | Relative Risk                  |         |                      |                      |      |      |                      |      |       |
|  |                         |             | N        | %    | N          | %   | N               | %    | N          | %   | OR                             | 95% CI   | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR                   | 95% CI               | OR            | 95% CI | OR     | 95% CI |                                |         |                      |                      |      |      |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999 |        |                                | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE     |        |                                | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       |        | NE                   | NE                   | NE            | NE     |        |        | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           |  | 0,03 | 8,39   | -0,009                   |        | Algorithm converged. | -0,049               | 0,032         | 0,52   |        |        | Algorithm converged.           | 0,03    | 8,14                 | 0,6407               | -    | 1,93 | Algorithm converged. | 0,12 | 30,19 |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999 |        |                                | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE     |        |                                | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       |        | NE                   | NE                   | NE            | NE     |        |        | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       |        | NE                   | NE                   | NE            | NE     |        |        | -                              | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999 |        |                                | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999 |        |                                | -       | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       |        | NE                   | NE                   | NE            | NE     |        |        | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |                      |      |       |
| Investigations                                 |                         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 4          | 3,8 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | 1,04                           |  | 0,18 | 5,86   | 0,001                    |        | Algorithm converged. | -0,061               | 0,064         | 1,04   |        |        | Algorithm converged.           | 0,20    | 5,49                 | 0,9646               | -    | 0,96 | Algorithm converged. | 0,18 | 5,09  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

Table with columns: Investigations, Patients (N=610), Patients (Placebo N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil).

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                |                          |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |        |                          |        |        |   |        |        |        |               |  |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |       |        |    |      |    |                      |                      |                      |    |    |
|----------------|--------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|--------|--------------------------------|--|--------|--------------------------|--------|--------|---|--------|--------|--------|---------------|--|----|--------------------------------|----------------------|-------|--------|----|------|----|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
| Investigations | Blood pressure increased | >= 20 years | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |        | Odds Ratio                     |  |        | Absolute Risk Difference |        |        | Relative Risk   |        |        |        | Relative Risk |  |    |                                |                      |       |        |    |      |    |                      |                      |                      |    |    |
|                |                          |             | N        | %    | N          | %   | N               | %    | OR         | 95% CI | 95% CI                         | OR   | 95% CI | 95% CI                   | OR     | 95% CI | 95% CI  | OR     | 95% CI | 95% CI |               |  |    |                                |                      |       |        |    |      |    |                      |                      |                      |    |    |
|                |                          |             | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |        |        |        |               |  |    | NE                             | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE | NE   |    |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
|                |                          |             | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        | *      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |        |        |        |               |  |    | NE                             | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
|                |                          |             | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4    | 1,01                           |  | 0,09   | 11,17                    | 0,000  |        | Algorithm converged.  | -0,009 | 0,009  | 1,01   |               |  |    | Algorithm converged.           | 0,09                 | 11,06 | 0,9949 |    | 0,99 |    | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,89                |    |    |
|                |                          |             | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0    | NE                             |  | NE     | NE                       | NE     |        | NE  | NE     | NE     |        |               |  | NE | NE                             | NE                   | NE    |        |    | NE   | NE | NE                   | NE                   |                      |    |    |
|                |                          |             | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4    | 0,50                           |  | 0,03   | 8,07                     | -0,002 |        | Algorithm converged.  | -0,011 | 0,007  | 0,50   |               |  |    | Algorithm converged.           | 0,03                 | 8,02  | 0,6275 |    | 1,98 |    | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,59                |    |    |
|                |                          |             | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0    | NE                             |  | NE     | NE                       | NE     |        | NE  | NE     | NE     |        |               |  | NE | NE                             | NE                   | NE    |        |    | NE   | NE | NE                   | NE                   |                      |    |    |
|                |                          |             | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |        |        |        |               |  |    | NE                             | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
|                |                          |             | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0    | NE                             |  | NE     | NE                       | NE     |        | NE  | NE     | NE     |        |               |  | NE | NE                             | NE                   | NE    |        |    | NE   | NE | NE                   | NE                   |                      |    |    |
|                |                          |             | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        | *      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |        |        |        |               |  |    | NE                             | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
|                |                          |             | 104      | 17,0 | 2          | 1,9 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |        |        |        |               |  |    | NE                             | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
|                |                          |             | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0    | NE                             |  | NE     | NE                       | NE     |        | NE  | NE     | NE     |        |               |  | NE | NE                             | NE                   | NE    |        |    | NE   | NE | NE                   | NE                   |                      |    |    |
|                |                          |             | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0    | NE                             |  | NE     | NE                       | NE     |        | NE  | NE     | NE     |        |               |  | NE | NE                             | NE                   | NE    |        |    | NE   | NE | NE                   | NE                   |                      |    |    |
|                |                          |             | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        | *      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |        |        |        |               |  |    | NE                             | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
|                |                          |             | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0    | NE                             |  | NE     | NE                       | NE     |        | NE  | NE     | NE     |        |               |  | NE | NE                             | NE                   | NE    |        |    | NE   | NE | NE                   | NE                   |                      |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                                    |                                  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                                    |                                  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Haemoglobin urine present        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Protein urine present            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Protein urine present            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 1,51                           |  | 0,16 | 14,64 | 0,002                    |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |  | 0,03 | 8,07  | -0,002                   |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

Table with columns for Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include Musculoskeletal and connective tissue disorders, Nervous system disorders, and Hypoaesthesia across different age groups and symptoms.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |        |                      |         |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|---------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|----------------------|--------------------------------|----|--------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             |                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |                      | Relative Risk                  |    |        |                      |         |                      |                      |    |    |
| Nervous system disorders    | Occipital neuralgia | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | NE   |                      | Algorithm converged.           | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Parosmia            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      | NE                   | Algorithm converged.           | NE | NE     | NE                   | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Parosmia            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Psychiatric disorders       |                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | 0,9999 | -                    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Psychiatric disorders       |                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | 0,9999 | -                    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Nightmare           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | 0,9999 | -                    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Psychiatric disorders       | Nightmare           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Renal and urinary disorders |                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39 | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,049 | 0,032 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,14                 | 0,6407                         | -  | 1,93   | Algorithm converged. | 0,12    | 30,19                |                      |    |    |
| Renal and urinary disorders |                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | NE   | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE     | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Renal and urinary disorders | Haematuria          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE     | -                    | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |                 |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |   |      |                          |       |    |  |   |        |       |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |                      |      |      |        |    |         |    |                      |      |      |
|---|-----------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|---|------|--------------------------|-------|----|--|---|--------|-------|------|--------------------------------|------|----|----------------------|------|------|--------|----|---------|----|----------------------|------|------|
|   |                 |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |   |      | Absolute Risk Difference |       |    |  | Relative Risk   |        |       |      | Relative Risk                  |      |    |                      |      |      |        |    |         |    |                      |      |      |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria      | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |       |    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |      |                                | NE   |    | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |       |    |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       |      |                                | NE   |    | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | -  | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 |                                |  |   | NE   | NE                       | NE    | NE |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE | NE      | NE | NE                   | NE   | NE   |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |       |    |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      |                                | 0,00 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 |                                |  |   | NE   | NE                       | NE    | NE |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE | NE      | NE | NE                   | NE   | NE   |
| Reproductive system and breast disorders        |                 | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 |                                |  |   | NE   | NE                       | NE    | NE |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE | NE      | NE | NE                   | NE   | NE   |
| Reproductive system and breast disorders        |                 | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |       |    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |      |                                | 0,00 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | >  | 999.99  |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 |                                |  |   | NE   | NE                       | NE    | NE |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE | NE      | NE | NE                   | NE   | NE   |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |       |    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |      |                                | 0,00 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | >  | 999.99  |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | < 20 years  | 104      | 17,0 | 4          | 3,8 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | 1,04                           |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 5,86                     | 0,001 |    |  | Algorithm converged.  | -0,061 | 0,064 | 1,04 |                                |      |    | Algorithm converged. | 0,20 | 5,49 | 0,9646 | -  | 0,96    |    | Algorithm converged. | 0,18 | 5,09 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | >= 20 years | 506      | 83,0 | 6          | 1,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |       |    |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       |      |                                | NE   |    | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |                            |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |       |
|---|----------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|----------------------|--------------------------------|----|------|----------------------|------|-------|
|   |                            |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |                      | Relative Risk                  |    |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -                    | NE   | Algorithm converged. | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | -                    | NE   | NE                   | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,049 | 0,032 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,14                 | 0,6407                         | -  | 1,93 | Algorithm converged. | 0,12 | 30,19 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE   |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,049 | 0,032 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,14                 | 0,6407                         | -  | 1,93 | Algorithm converged. | 0,12 | 30,19 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,049 | 0,032 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,14                 | 0,6407                         | -  | 1,93 | Algorithm converged. | 0,12 | 30,19 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE   |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | -                    | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE   |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,049 | 0,032 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,14                 | 0,6407                         | -  | 1,93 | Algorithm converged. | 0,12 | 30,19 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|  |           |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|-----------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |           |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash      | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash      | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDI70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRfinal/prod/output/t\_ae\_soc\_sq\_AAE\_SEAC.xls  
 02JUN2020 11:51

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                      |                       |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |       |
|--------------------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|                                      |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |                      |              |       |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             |               | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 5          | 2,2 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,85                     | -0,020        | Algorithm converged.  | -0,040        | 0,000        | 0,10          | Algorithm converged. | 0,01         | 0,85                           | 0,0352         |                               |               | 9,98               | Algorithm converged. | 1,17         | 84,89 |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,03                     | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,012        | 0,008        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03         | 7,97                           | 0,6246         |                               |               | 2,00               | Algorithm converged. | 0,13         | 31,76 |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 3          | 1,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Ear and labyrinth disorders          | Ear pain              | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              |                               | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                         |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |            |                 |            | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |     |               |  |   |      |                      |                      |        |        |         |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |
|-----------------------------|-------------------------|-------|--------------------------------|------------|-----------------|------------|--------------------------------|------|----|-----|---------------|--|---|------|----------------------|----------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|------|----------------------|------|------|
|                             |                         |       | (N=610)                        |            | Placebo (N=309) |            | Relative Risk                  |      |    |     | Relative Risk |  |   |      |                      |                      |        |        |         |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |
|                             |                         |       | Patients                       | with Event | Patients        | with Event | Absolute Risk Difference       |      |    |     | Relative Risk |  |   |      |                      |                      |        |        |         |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |
|                             |                         |       |                                |            |                 |            |                                |      |    |     |               |  |   |      |                      |                      |        |        |         |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | >= 12 | 447                            | 73,3       | 2               | 0,4        | 224                            | 72,5 | 0  | 0,0 | *             | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Eye disorders               |                         | <= 11 | 163                            | 26,7       | 1               | 0,6        | 85                             | 27,5 | 0  | 0,0 | *             | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Eye disorders               |                         | >= 12 | 447                            | 73,3       | 0               | 0,0        | 224                            | 72,5 | 1  | 0,4 | *             | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Eye disorders               | Blepharitis             | <= 11 | 163                            | 26,7       | 1               | 0,6        | 85                             | 27,5 | 0  | 0,0 | *             | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Eye disorders               | Blepharitis             | >= 12 | 447                            | 73,3       | 0               | 0,0        | 224                            | 72,5 | 0  | 0,0 | NE            | NE   | NE  | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0  | 0,0 | NE            | NE   | NE  | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | >= 12 | 447                            | 73,3       | 0               | 0,0        | 224                            | 72,5 | 1  | 0,4 | *             | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders  |                         | <= 11 | 163                            | 26,7       | 11              | 6,7        | 85                             | 27,5 | 6  | 7,1 | 0,95          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34  | 2,67 | -0,003               | Algorithm converged. | -0,070 | 0,064  | 0,96    | Algorithm converged. | 0,37                 | 2,50 | 0,9268 | 0,5561 | 1,05 | Algorithm converged. | 0,40 | 2,73 |
| Gastrointestinal disorders  |                         | >= 12 | 447                            | 73,3       | 26              | 5,8        | 224                            | 72,5 | 19 | 8,5 | 0,67          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36  | 1,23 | -0,027               | Algorithm converged. | -0,069 | 0,016  | 0,69    | Algorithm converged. | 0,39                 | 1,21 | 0,1941 |        | 1,46 | Algorithm converged. | 0,83 | 2,58 |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0  | 0,0 | NE            | NE   | NE  | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | >= 12 | 447                            | 73,3       | 2               | 0,4        | 224                            | 72,5 | 0  | 0,0 | *             | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                            |                      |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |  |                      |        |               |      |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |      |                      |                      |      |       |
|----------------------------|----------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|--|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|---------|------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                            |                      |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |  |                      |        | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                  |        |        |         |      |                      |                      |      |       |
|                            |                      |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |       |                          |  |                      |        |               |      |                      |                      |                                |        |        |         |      |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | 0,00                 |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999 | -      | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 12 | 447      | 73,3 | 3          | 0,7 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 1,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,57 | 0,002                    |  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,014         | 1,50 |                      | Algorithm converged. | 0,16                           | 14,37  | 0,7234 |         | 0,67 |                      | Algorithm converged. | 0,07 | 6,36  |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   |                      | NE                   | NE                             | NE     | -      | NE      |      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer       | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | NE                   |        |               |      | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE     |        | NE      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   |                      | NE                   | NE                             | NE     | -      | NE      |      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 3          | 1,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | 0,00                 |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999 | >      | 999.99  |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | <= 11 | 163      | 26,7 | 5          | 3,1 | 85              | 27,5 | 2          | 2,4 | 1,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 6,91  | 0,007                    |  | Algorithm converged. | -0,035 | 0,049         | 1,30 |                      | Algorithm converged. | 0,26                           | 6,58   | 0,7481 | -       | 0,77 |                      | Algorithm converged. | 0,15 | 3,87  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 12 | 447      | 73,3 | 13         | 2,9 | 224             | 72,5 | 12         | 5,4 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24 | 1,18  | -0,024                   |  | Algorithm converged. | -0,058 | 0,009         | 0,54 |                      | Algorithm converged. | 0,25                           | 1,17   | 0,1190 |         | 1,84 |                      | Algorithm converged. | 0,85 | 3,97  |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis        | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | NE                   |        |               | NE   |                      | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | -       | NE   |                      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis        | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   |                      | NE                   | NE                             | NE     |        | NE      |      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft          | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | NE                   |        |               | NE   |                      | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | -       | NE   |                      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft          | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,76  | -0,007                   |  | Algorithm converged. | -0,020 | 0,006         | 0,25 |                      | Algorithm converged. | 0,02                           | 2,75   | 0,2574 |         | 3,99 |                      | Algorithm converged. | 0,36 | 43,78 |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence           | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   |                      | NE                   | NE                             | NE     | -      | NE      |      | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                            |                              |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |      |    |    |    |    |
|----------------------------|------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|----|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|
|                            |                              |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                  |    |      |                      |      |      |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 3          | 1,8 | 85              | 27,5 | 3          | 3,5 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 2,60  | -0,017                   | Algorithm converged. | -0,061 | 0,027 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,11 | 2,53  | 0,4189                         | -  | 1,92 | Algorithm converged. | 0,40 | 9,30 |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 5          | 1,1 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 2,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 21,72   | 0,007                    | Algorithm converged. | -0,006 | 0,020 | 2,51          | Algorithm converged. | 0,29 | 21,32 | 0,4004                         |    | 0,40 | Algorithm converged. | 0,05 | 3,40 |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                   | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                   | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                    | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |                           |           | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                       |           |        |              |                          |                      |      |        |               |         |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |  |
|--|---------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--|-----------|--------|--------------|--------------------------|----------------------|------|--------|---------------|---------|----------------------|--------|--------------------------------|--------|----|--|
|  |                           |           | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio   |           |        |              | Absolute Risk Difference |                      |      |        | Relative Risk |         |                      |        | Relative Risk                  |        |    |  |
| Primary Group  | Secondary Group           | Covariate | N        | %    | N          | %   | N               | %    | N          | %   | OR   | 95% CI    | AD     | 95% CI       | RR                       | 95% CI               | AD   | 95% CI | RR            | 95% CI  | AD                   | 95% CI | RR                             | 95% CI |    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | <= 11     | 163      | 26,7 | 2          | 1,2 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | * Quasi-complete separation of data points detected. |           |        |              |                          | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE            | NE      | -                    | NE     | Algorithm converged.           | NE     | NE |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | >= 12     | 447      | 73,3 | 3          | 0,7 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | 0,75   | 0,12 4,52 | -0,002 | -0,017 0,012 | 0,75                     | Algorithm converged. | 0,13 | 4,47   | 0,7536        | 1,33    | Algorithm converged. | 0,22   | 7,90                           |        |    |  |
| General disorders and administration site conditions |                           | <= 11     | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   | NE        | NE     | NE           | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | -                    | NE     | NE                             | NE     | NE |  |
| General disorders and administration site conditions |                           | >= 12     | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | * Quasi-complete separation of data points detected. |           |        |              | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                             |        |    |  |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | <= 11     | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   | NE        | NE     | NE           | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | -                    | NE     | NE                             | NE     | NE |  |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | >= 12     | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | * Quasi-complete separation of data points detected. |           |        |              | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                             |        |    |  |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | <= 11     | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   | NE        | NE     | NE           | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | -                    | NE     | NE                             | NE     | NE |  |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 12     | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | * Quasi-complete separation of data points detected. |           |        |              | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | Algorithm converged.           | NE     | NE |  |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | <= 11     | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   | NE        | NE     | NE           | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | -                    | NE     | NE                             | NE     | NE |  |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | >= 12     | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | * Quasi-complete separation of data points detected. |           |        |              | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | Algorithm converged.           | NE     | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                   | (N=610)  |     |            |    | Placebo (N=309) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |        |  |        |        |        |               |        |        |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |        |  |
|-----------------------------|-------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|----|--------------------------------|--------|--|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|----|--------------------------------|--------|--------|--|
|                             |                   | Patients |     | with Event |    | Patients        |     | with Event |    | Odds Ratio                     |        | Absolute Risk Difference                           |        |        |        | Relative Risk |        |        |    | Relative Risk                  |        |        |  |
| AE                          | Subgroup          | n        | %   | n          | %  | n               | %   | n          | %  | OR                             | 95% CI | 95% CI   | 95% CI | 95% CI | RR     | 95% CI        | 95% CI | 95% CI | RR | 95% CI                         | 95% CI | 95% CI |  |
| Immune system disorders     |                   | <= 11    | 163 | 26,7       | 1  | 0,6             | 85  | 27,5       | 0  | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 0  | 0,0             | 224 | 72,5       | 1  | 0,4                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity  | <= 11    | 163 | 26,7       | 0  | 0,0             | 85  | 27,5       | 0  | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE     | NE     | NE            | NE     | NE     | NE | NE                             | NE     | NE     |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 0  | 0,0             | 224 | 72,5       | 1  | 0,4                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity  | <= 11    | 163 | 26,7       | 1  | 0,6             | 85  | 27,5       | 0  | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 0  | 0,0             | 224 | 72,5       | 0  | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE     | NE     | NE            | NE     | NE     | NE | NE                             | NE     | NE     |  |
| Immune system disorders     | Seasonal allergy  | <= 11    | 163 | 26,7       | 1  | 0,6             | 85  | 27,5       | 0  | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 0  | 0,0             | 224 | 72,5       | 0  | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE     | NE     | NE            | NE     | NE     | NE | NE                             | NE     | NE     |  |
| Immune system disorders     | Seasonal allergy  | <= 11    | 163 | 26,7       | 0  | 0,0             | 85  | 27,5       | 0  | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 0  | 0,0             | 224 | 72,5       | 0  | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE     | NE     | NE            | NE     | NE     | NE | NE                             | NE     | NE     |  |
| Infections and infestations |                   | <= 11    | 163 | 26,7       | 11 | 6,7             | 85  | 27,5       | 10 | 11,8                           | 0,54   |  | 0,22   | 1,33   | -0,050 |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 36 | 8,1             | 224 | 72,5       | 24 | 10,7                           | 0,73   |  | 0,42   | 1,26   | -0,027 |               |        |        |    |                                |        |        |  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis   | <= 11    | 163 | 26,7       | 0  | 0,0             | 85  | 27,5       | 1  | 1,2                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 3  | 0,7             | 224 | 72,5       | 1  | 0,4                            | 1,51   |  | 0,16   | 14,57  | 0,002  |               |        |        |    |                                |        |        |  |
| Infections and infestations | Bronchitis        | <= 11    | 163 | 26,7       | 4  | 2,5             | 85  | 27,5       | 6  | 7,1                            | 0,33   |  | 0,09   | 1,21   | -0,046 |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 12 | 2,7             | 224 | 72,5       | 11 | 4,9                            | 0,53   |  | 0,23   | 1,23   | -0,022 |               |        |        |    |                                |        |        |  |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis | <= 11    | 163 | 26,7       | 1  | 0,6             | 85  | 27,5       | 0  | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |        |               |        |        |    |                                |        |        |  |
|                             |                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 0  | 0,0             | 224 | 72,5       | 0  | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE     | NE     | NE            | NE     | NE     | NE | NE                             | NE     | NE     |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|              |                       | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |    |   |    |      |    |               |                      |      |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |    |                      |      |    |
|--------------|-----------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|----|--|----|---|----|------|----|---------------|----------------------|------|----|--------------------------------|---------|----|----------------------|------|----|
|              |                       | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |    |  |    | Absolute Risk Difference  |    |      |    | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk                  |         |    |                      |      |    |
| Infestations | Conjunctivitis        | <= 12    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE | NE   | NE | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | -       | NE | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infestations | Conjunctivitis        | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | NE   | NE | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE      | NE | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infestations | Fungal skin infection | <= 12    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE   | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | -       | NE | NE                   | NE   | NE |
| Infestations | Fungal skin infection | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    | 0,00 |    |               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                         | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infestations | Genital herpes        | <= 12    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE | NE   | NE | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | -       | NE | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infestations | Genital herpes        | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE   | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE      | NE | NE                   | NE   | NE |
| Infestations | Herpes simplex        | <= 12    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE   | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | -       | NE | NE                   | NE   | NE |
| Infestations | Herpes simplex        | >= 12    | 447 | 73,3       | 2 | 0,4             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | NE   | NE | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE      | NE | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infestations | Impetigo              | <= 12    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE   | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | -       | NE | NE                   | NE   | NE |
| Infestations | Impetigo              | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    | 0,00 |    |               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                         | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infestations | Meningitis viral      | <= 12    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE   | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | -       | NE | NE                   | NE   | NE |
| Infestations | Meningitis viral      | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE | NE   | NE | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE      | NE | Algorithm converged. | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with columns for Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various infection types like Nasopharyngitis, Oral herpes, Otitis media, etc., with associated numerical data and convergence warnings.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with columns for Patients (N=610), Placebo (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various infection types like Pneumonia, Bacterial, Rhinitis, and Sinusitis across different severity levels.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                         |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|-------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |                         |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | 0,25                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury     | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury     | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn            | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn            | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture          | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture          | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                         |       |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Investigations |  | Composite symptom score at baseline |     | (N=610)  |    |            |     | Placebo (N=309) |   |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |  |      |       |        |               |  |  |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |       |      |    |  |                      |      |                      |        |       |         |   |      |                      |      |                      |      |      |
|----------------|--|-------------------------------------|-----|----------|----|------------|-----|-----------------|---|------------|------|--------------------------------|--|--|--|--|------|-------|--------|---------------|--|--|---|--------------------------------|---|-------|------|----|--|----------------------|------|----------------------|--------|-------|---------|---|------|----------------------|------|----------------------|------|------|
|                |  |                                     |     | Patients |    | with Event |     | Patients        |   | with Event |      | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference                           |      |       |        | Relative Risk |  |  |   | Relative Risk                  |   |       |      |    |  |                      |      |                      |        |       |         |   |      |                      |      |                      |      |      |
|                |  |                                     |     |          |    |            |     |                 |   |            |      |                                |  |  |  |  |      |       |        |               |  |  |   |                                |   |       |      |    |  |                      |      |                      |        |       |         |   |      |                      |      |                      |      |      |
|                |  | <= 11                               | 163 | 26,7     | 4  | 2,5        | 85  | 27,5            | 3 | 3,5        | 0,69 |                                |  |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 3,15  | -0,011 |               |  |  |   | Algorithm converged.           | -0,057  | 0,035 | 0,70 |    |  |                      |      | Algorithm converged. | 0,16   | 3,04  | 0,6289  | - | 1,44 |                      |      | Algorithm converged. | 0,33 | 6,28 |
|                |  | >= 12                               | 447 | 73,3     | 16 | 3,6        | 224 | 72,5            | 7 | 3,1        | 1,15 |                                |  |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47 | 2,84  | 0,005  |               |  |  |   | Algorithm converged.           | -0,024  | 0,033 | 1,15 |    |  |                      |      | Algorithm converged. | 0,48   | 2,74  | 0,7607  |   | 0,87 |                      |      | Algorithm converged. | 0,36 | 2,09 |
|                | Alanine aminotransferase increased     | <= 11                               | 163 | 26,7     | 0  | 0,0        | 85  | 27,5            | 3 | 3,5        | *    |                                |  |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |               |  |  | * |                                | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.230522819 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      |    |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99 |   |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |      |
|                | Alanine aminotransferase increased     | >= 12                               | 447 | 73,3     | 6  | 1,3        | 224 | 72,5            | 1 | 0,4        | 3,03 |                                |  |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36 | 25,33 | 0,009  |               |  |  |   | Algorithm converged.           | -0,005  | 0,023 | 3,01 |    |  |                      |      | Algorithm converged. | 0,36   | 24,82 | 0,3067  |   | 0,33 |                      |      | Algorithm converged. | 0,04 | 2,75 |
|                | Aspartate aminotransferase increased   | <= 11                               | 163 | 26,7     | 0  | 0,0        | 85  | 27,5            | 0 | 0,0        | NE   |                                |  |  |  |  | NE   | NE    | NE     | NE            |  |  |   |                                | NE  | NE    | NE   | NE |  |                      |      |                      | NE     | NE    | NE      |   | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   |      |
|                | Aspartate aminotransferase increased   | >= 12                               | 447 | 73,3     | 2  | 0,4        | 224 | 72,5            | 0 | 0,0        | *    |                                |  |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |               |  |  | * |                                | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      |    |  | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     |       | NE      |   |      | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |      |
|                | Blood bilirubin increased              | <= 11                               | 163 | 26,7     | 0  | 0,0        | 85  | 27,5            | 0 | 0,0        | NE   |                                |  |  |  |  | NE   | NE    | NE     | NE            |  |  |   |                                | NE  | NE    | NE   | NE |  |                      |      |                      | NE     | NE    | NE      |   | NE   | NE                   | NE   | NE                   |      |      |
|                | Blood bilirubin increased              | >= 12                               | 447 | 73,3     | 0  | 0,0        | 224 | 72,5            | 1 | 0,4        | *    |                                |  |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |               |  |  | * |                                | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      |    |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >     | >999.99 |   |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |      |
|                | Blood bilirubin unconjugated increased | <= 11                               | 163 | 26,7     | 0  | 0,0        | 85  | 27,5            | 0 | 0,0        | NE   |                                |  |  |  |  | NE   | NE    | NE     | NE            |  |  |   |                                | NE  | NE    | NE   | NE |  |                      |      |                      | NE     | NE    | NE      |   | NE   | NE                   | NE   | NE                   |      |      |
|                | Blood bilirubin unconjugated increased | >= 12                               | 447 | 73,3     | 0  | 0,0        | 224 | 72,5            | 1 | 0,4        | *    |                                |  |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |               |  |  | * |                                | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      |    |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >     | >999.99 |   |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |      |
|                | Blood creatinine increased             | <= 11                               | 163 | 26,7     | 0  | 0,0        | 85  | 27,5            | 0 | 0,0        | NE   |                                |  |  |  |  | NE   | NE    | NE     | NE            |  |  |   |                                | NE  | NE    | NE   | NE |  |                      |      |                      | NE     | NE    | NE      |   | NE   | NE                   | NE   | NE                   |      |      |
|                | Blood creatinine increased             | >= 12                               | 447 | 73,3     | 0  | 0,0        | 224 | 72,5            | 1 | 0,4        | *    |                                |  |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |               |  |  | * |                                | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      |    |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >     | >999.99 |   |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                |                                       | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |       |                          |                      |        |   |               |                      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |                      |    |    |    |    |    |
|----------------|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|-------|--------------------------|----------------------|--------|---|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|------|----------------------|------|-------|----------------------|----|----|----|----|----|
|                |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |       | Absolute Risk Difference |                      |        |   | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                  |      |                      |      |       |                      |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood lactate dehydrogenase increased | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood lactate dehydrogenase increased | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           |      |                      |      | NE    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood potassium decreased             | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood potassium decreased             | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |                      |      | 0,00  | Algorithm converged.           |      |                      |      | 0,00  | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood pressure increased              | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood pressure increased              | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724628 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           |      |                      |      | NE    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood urine present                   | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood urine present                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 3 | 0,7             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | 1,51 | 0,16   | 14,57 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,009 | 0,014   | 1,50          | Algorithm converged. | 0,16 | 14,37 | 0,7234                         | 0,67 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,36  | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | C-reactive protein increased          | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | C-reactive protein increased          | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | 0,50 | 0,03   | 8,03  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,012 | 0,008   | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03 | 7,97  | 0,6246                         | 2,00 | Algorithm converged. | 0,13 | 31,76 | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Colour vision tests abnormal          | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Colour vision tests abnormal          | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           |      |                      |      | NE    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal            | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                |                                     |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |                          |                      |    |    |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|-------------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                |                                     |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal          | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE                       | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | -  | NE | Algorithm converged.           | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Glucose urine present               | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE | NE | NE            | -  | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Glucose urine present               | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE                       | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Haemoglobin urine present           | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | -  | NE | Algorithm converged.           | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Haemoglobin urine present           | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Hepatitis C virus test positive     | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE | NE | NE            | -  | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Hepatitis C virus test positive     | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Liver function test abnormal        | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE | NE | NE            | -  | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                    |                                  |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |                      |               |                      |        |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |       |
|------------------------------------|----------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|--------|---------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                                    |                                  |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |                      | Relative Risk |                      |        |         | Relative Risk                  |                      |                      |      |       |
| Investigations                     | Liver function test abnormal     | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged.           | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Investigations                     | Protein urine present            | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations                     | Protein urine present            | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged.           | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | <= 11 | 163      | 26,7 | 2          | 1,2 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | -       | NE                             | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,03 | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,012 | 0,008                | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03   | 7,97    | 0,6246                         | 2,00                 | Algorithm converged. | 0,13 | 31,76 |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | -       | NE                             | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,76 | -0,007                   | Algorithm converged. | -0,020 | 0,006                | 0,25          | Algorithm converged. | 0,02   | 2,75    | 0,2574                         | 3,99                 | Algorithm converged. | 0,36 | 43,78 |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | -       | NE                             | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged.           | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                             | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | -       | NE                             | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                             | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged.           | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Polydipsia                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | -       | NE                             | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |            |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |   |   |                          |                      |      |    |               |    |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|---|------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|---|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|   |            |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |   |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |    |         |                      | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 3          | 3,5 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.230522797 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | >= 12 | 447      | 73,3 | 4          | 0,9 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 2          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 16.361691733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE |    |    |    |    |    |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                          |                     | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |  |                          |  |  |      |               |        |    |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |   |   |       |      |      |    |                      |                      |                      |        |      |        |  |  |         |    |      |      |                      |                      |                      |       |       |
|--------------------------|---------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|--|--------------------------|--|--|------|---------------|--------|----|--|--------------------------------|--|---|---|-------|------|------|----|----------------------|----------------------|----------------------|--------|------|--------|--|--|---------|----|------|------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|                          |                     | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |      | Relative Risk |        |    |  | Relative Risk                  |  |   |   |       |      |      |    |                      |                      |                      |        |      |        |  |  |         |    |      |      |                      |                      |                      |       |       |
| Nervous system disorders |                     | >= 12    | 447 | 73,3       | 4 | 0,9             | 224 | 72,5       | 2 | 0,9                            | 1,00 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 5,51          | 0,000  |    |  |                                |  | Algorithm converged.  | -0,015  | 0,015 | 1,00 |      |    |                      |                      | Algorithm converged. | 0,18   | 5,43 | 0,9979 |  |  |         |    | 1,00 |      |                      |                      | Algorithm converged. | 0,18  | 5,41  |
| Nervous system disorders | Dizziness           | <= 11    | 163 | 26,7       | 2 | 1,2             | 85  | 27,5       | 2 | 2,4                            | 0,52 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,73          | -0,011 |    |  |                                |  | Algorithm converged.  | -0,048  | 0,025 | 0,52 |      |    |                      |                      | Algorithm converged. | 0,07   | 3,64 | 0,5112 |  |  |         |    | -    | 1,92 |                      |                      | Algorithm converged. | 0,27  | 13,38 |
| Nervous system disorders | Dizziness           | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 2 | 0,9                            | 0,25 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,76          | -0,007 |    |  |                                |  | Algorithm converged.  | -0,020  | 0,006 | 0,25 |      |    |                      |                      | Algorithm converged. | 0,02   | 2,75 | 0,2574 |  |  |         |    | 3,99 |      |                      | Algorithm converged. | 0,36                 | 43,78 |       |
| Nervous system disorders | Dysgeusia           | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                |  |   | NE  | NE    | NE   | NE   |    | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | -       | NE |      |      | NE                   | NE                   | NE                   |       |       |
| Nervous system disorders | Dysgeusia           | >= 12    | 447 | 73,3       | 2 | 0,4             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        | *  |  |                                |  |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      |      | NE |                      | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE   |        |  |  |         | NE |      |      |                      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |       |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia       | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        | *  |  |                                |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |   |       |      | NE   |    | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | -       | NE |      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |       |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia       | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                |  |   | NE  | NE    | NE   | NE   |    | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | NE      |    |      | NE   | NE                   | NE                   |                      |       |       |
| Nervous system disorders | Occipital neuralgia | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                |  |   | NE  | NE    | NE   | NE   |    | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | -       | NE |      |      | NE                   | NE                   | NE                   |       |       |
| Nervous system disorders | Occipital neuralgia | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        | *  |  |                                |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |   |       |      | NE   |    | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | NE      |    |      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |       |
| Nervous system disorders | Parosmia            | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                |  |   | NE  | NE    | NE   | NE   |    | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | -       | NE |      |      | NE                   | NE                   | NE                   |       |       |
| Nervous system disorders | Parosmia            | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        | *  |  |                                |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |   |       |      | NE   |    | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | NE      |    |      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |       |
| Psychiatric disorders    |                     | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                |  |   | NE  | NE    | NE   | NE   |    | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |        |  |  | -       | NE |      |      | NE                   | NE                   | NE                   |       |       |
| Psychiatric disorders    |                     | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 2 | 0,9                            | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        | *  |  |                                |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |   |       |      | 0,00 |    | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 |      |        |  |  | >999.99 |    |      |      |                      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                    | (N=610) |          |      |            | Placebo (N=309) |          |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |  |        |                      |        |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |      |       |
|--|--------------------|---------|----------|------|------------|-----------------|----------|------------|------|--------------------------------|------|--|------|--|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|------|-------|
| Psychiatric disorders                    | Abnormal behaviour | <= 11   | Patients |      | with Event |                 | Patients | with Event |      | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference   |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |         |                      |      |       |
|  |                    |         | 163      | 26,7 | 0          | 0,0             |          | 85         | 27,5 | 0                              | 0,0  | NE   | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Psychiatric disorders                    | Abnormal behaviour | >= 12   | 447      | 73,3 | 0          | 0,0             | 224      | 72,5       | 1    | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Psychiatric disorders                    | Nightmare          | <= 11   | 163      | 26,7 | 0          | 0,0             | 85       | 27,5       | 0    | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Psychiatric disorders                    | Nightmare          | >= 12   | 447      | 73,3 | 0          | 0,0             | 224      | 72,5       | 2    | 0,9                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Renal and urinary disorders              |                    | <= 11   | 163      | 26,7 | 1          | 0,6             | 85       | 27,5       | 0    | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              |                    | >= 12   | 447      | 73,3 | 1          | 0,2             | 224      | 72,5       | 1    | 0,4                            | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=IE=8) satisfied.      | 0,03 | 8,03   | -0,002 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,008         | 0,50 | Algorithm converged. | 0,03 | 7,97                           | 0,6246 | 2,00    | Algorithm converged. | 0,13 | 31,76 |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria         | <= 11   | 163      | 26,7 | 1          | 0,6             | 85       | 27,5       | 0    | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria         | >= 12   | 447      | 73,3 | 0          | 0,0             | 224      | 72,5       | 0    | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Haemoglobinuria    | <= 11   | 163      | 26,7 | 0          | 0,0             | 85       | 27,5       | 0    | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Haemoglobinuria    | >= 12   | 447      | 73,3 | 1          | 0,2             | 224      | 72,5       | 0    | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Pollakiuria        | <= 11   | 163      | 26,7 | 0          | 0,0             | 85       | 27,5       | 0    | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Renal and urinary disorders              | Pollakiuria        | >= 12   | 447      | 73,3 | 0          | 0,0             | 224      | 72,5       | 1    | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Reproductive system and breast disorders |                    | <= 11   | 163      | 26,7 | 0          | 0,0             | 85       | 27,5       | 0    | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Reproductive system and breast disorders |                    | >= 12   | 447      | 73,3 | 0          | 0,0             | 224      | 72,5       | 1    | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Composite symptom score at baseline             |               | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |    |    |               |    |    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |      |                      |                      |      |        |        |         |      |                      |                      |      |       |
|---|---------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----|----|---------------|----|----|----------------------|--------------------------------|-------|------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|---------|------|----------------------|----------------------|------|-------|
|   |               | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |    |    | Relative Risk |    |    |                      | Relative Risk                  |       |      |                      |                      |      |        |        |         |      |                      |                      |      |       |
|   |               |          |     |            |   |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |    |    |               |    |    |                      |                                |       |      |                      |                      |      |        |        |         |      |                      |                      |      |       |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE   | NE                   |                      |      |       |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               |    |    | 0,00                 |                                |       |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 |        | >999,99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |               | <= 11    | 163 | 26,7       | 4 | 2,5             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               |    |    | NE                   |                                |       |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |        | NE      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |               | >= 12    | 447 | 73,3       | 6 | 1,3             | 224 | 72,5       | 2 | 0,9                            | 1,51 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30 | 7,54                     | 0,004  |    |    |               |    |    | Algorithm converged. | -0,012                         | 0,021 | 1,50 |                      | Algorithm converged. | 0,31 | 7,39   | 0,6158 |         | 0,67 |                      | Algorithm converged. | 0,14 | 3,27  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma        | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma        | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               |    |    | NE                   |                                |       |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |        | NE      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm  | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm  | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               |    |    | NE                   |                                |       |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |        | NE      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia     | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia     | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,03                     | -0,002 |    |    |               |    |    | Algorithm converged. | -0,012                         | 0,008 | 0,50 |                      | Algorithm converged. | 0,03 | 7,97   | 0,6246 |         | 2,00 |                      | Algorithm converged. | 0,13 | 31,76 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis     | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               |    |    | NE                   |                                |       |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |        | NE      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                            | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |   |               |      |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |        |                      |                      |       |    |
|---|----------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|---------------|------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                            | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |   | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                  |        |        |                      |                      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,03                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,008         | 0,50 | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,97                           | 0,6246 | 2,00   | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,76 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | -      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,03                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,008         | 0,50 | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,97                           | 0,6246 | 2,00   | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,76 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | -      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | -                    | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,03                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,008         | 0,50 | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,97                           | 0,6246 | 2,00   | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,76 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | -      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE     | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                   | <= 11    | 163 | 26,7       | 2 | 1,2             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.3684736374 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE     | NE     | -                    | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                   | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |              | Composite symptom score at baseline |     |            |   |     |                 |      |            |     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                     |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--------------|-------------------------------------|-----|------------|---|-----|-----------------|------|------------|-----|------|--|------|-------|-------|----------------------|--------------------------|-------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|--|--|--|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |              | (N=610)                             |     |            |   |     | Placebo (N=309) |      |            |     |      | Odds Ratio   |      |       |       |                      | Absolute Risk Difference |       |      |                      |      | Relative Risk                  |        |  |  |  | Relative Risk |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              | Patients                            |     | with Event |   |     | Patients        |      | with Event |     |      |  |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |              | <= 11                               | 163 | 26,7       | 1 | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              | >= 12                               | 447 | 73,3       | 4 | 0,9 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 2,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22 | 18,12 | 0,004 | Algorithm converged. | -0,008                   | 0,017 | 2,00 | Algorithm converged. | 0,23 | 17,83                          | 0,5329 |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Asteatosis   | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0 | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Asteatosis   | >= 12                               | 447 | 73,3       | 0 | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema       | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0 | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Eczema       | >= 12                               | 447 | 73,3       | 0 | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema       | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0 | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Eczema       | >= 12                               | 447 | 73,3       | 1 | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats | <= 11                               | 163 | 26,7       | 1 | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Night sweats | >= 12                               | 447 | 73,3       | 0 | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0 | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Rash         | >= 12                               | 447 | 73,3       | 1 | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |                      |                          |       |      |                      |      |                                |        |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Composite symptom score at baseline    |           |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |   |    |    |    |    |
|--|-----------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|
|  |           |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |   |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |   |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Geographic region, MedDRA System, MedDRA Organ Class, MedDRA Preferred Term, Level, Patients (N=610), Patients with Event (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil).

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with 21 columns: Geographic region, Patients with Event (N=610), Patients with Event (Placebo N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include conditions like Ear and labyrinth disorders, Eye disorders, and Gastrointestinal disorders across various regions.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region          |                              |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      |                      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |                      |       |    |
|----------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|-------|------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                            |                              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |       |      | Relative Risk        |                      |       |                                |        |                      |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,12                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,021  | 0,013 | 0,51 | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,02  | 0,6289                         | 1,98   | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,35                |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation                 | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | -                    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders | Constipation                 | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 9          | 2,5 | 180             | 58,3 | 11         | 6,1 | 0,40                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 0,98                     | -0,036 | Algorithm converged. | -0,074  | 0,003 | 0,41 | Algorithm converged. | 0,18                 | 0,98  | 0,0456                         | 0,0868 | 2,41                 | Algorithm converged. | 1,02                 | 5,71  |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 9          | 3,5 | 129             | 41,7 | 3          | 2,3 | 1,54                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41 | 5,78                     | 0,012  | Algorithm converged. | -0,022  | 0,047 | 1,52 | Algorithm converged. | 0,42                 | 5,51  | 0,5260                         | 0,66   | Algorithm converged. | 0,18                 | 2,39                 |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis                | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis                | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,61                     | -0,005 | Algorithm converged. | -0,023  | 0,012 | 0,51 | Algorithm converged. | 0,07                 | 3,57  | 0,4952                         | -      | 1,97                 | Algorithm converged. | 0,28                 | 13,89 |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE     | -                    | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence                   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Incarcerated inguinal hernia | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 6          | 1,7 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 3,08                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37 | 25,76                    | 0,011  | Algorithm converged. | -0,006  | 0,029 | 3,04 | Algorithm converged. | 0,37                 | 25,08 | 0,3012                         | -      | 0,33                 | Algorithm converged. | 0,04                 | 2,71  |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                                    |                           |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |                          |                      |   |               |        |                      |               |       |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |       |
|--|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|--------|--------------------------------|--|-------|--------------------------|----------------------|---|---------------|--------|----------------------|---------------|-------|--------|--------------------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|
| Disorder   | Symptom                   | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |        | Odds Ratio                     |  |       | Absolute Risk Difference |                      |   | Relative Risk |        |                      | Relative Risk |       |        |                                |                      |                      |       |       |
|  |                           |                   | N        | %    | N          | %   | N               | %    | OR         | 95% CI | OR                             | 95% CI   | OR    | 95% CI                   | OR                   | 95% CI  | OR            | 95% CI | OR                   | 95% CI        |       |        |                                |                      |                      |       |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea                    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 3          | 2,3    | 0,33                           | 0,05   | 2,01  | -0,015                   | Algorithm converged. | -0,044  | 0,013         | 0,34   | Algorithm converged. | 0,06          | 1,99  | 0,2305 | 2,97                           | Algorithm converged. | 0,50                 | 17,52 |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |        | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                 | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |        | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                 | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6    | 1,01                           | 0,09   | 11,26 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,013  | 0,013         | 1,01   | Algorithm converged. | 0,09          | 11,11 | 0,9909 | -                              | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,09  | 10,80 |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 3          | 1,2 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8    | 1,52                           | 0,16   | 14,80 | 0,004                    | Algorithm converged. | -0,016  | 0,024         | 1,52   | Algorithm converged. | 0,16          | 14,45 | 0,7167 | 0,66                           | Algorithm converged. | 0,07                 | 6,27  |       |
| General disorders and administration site conditions |                           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |        | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| General disorders and administration site conditions |                           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    |       |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |        | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |        | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |        | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                           |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                           |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |      | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatic function abnormal | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0  | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     |                           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0  | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     |                           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8  | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0  | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8  | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     | Seasonal allergy          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0  | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     | Seasonal allergy          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0  | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations |                           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 32         | 9,0 | 180             | 58,3 | 22         | 12,2 | 0,71                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations |                           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 15         | 5,9 | 129             | 41,7 | 12         | 9,3  | 0,61                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1  | 0,76                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0  | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis                | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 10         | 2,8 | 180             | 58,3 | 13         | 7,2  | 0,37                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis                | Rest of the world | 255      | 41,8 | 6          | 2,4 | 129             | 41,7 | 4          | 3,1  | 0,75                           |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0  | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0  | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                       |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |        |       |               |    |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |  |  |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|------|--|--|
|                             |                       |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |    |         |                      | Relative Risk                  |      |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -  | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE   |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             |      |  |  |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   |  |  |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             |      |  |  |
| Infections and infestations | Genital herpes        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -  | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE   |  |  |
| Infections and infestations | Genital herpes        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             |      |  |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -  | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE   |  |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             |      |  |  |
| Infections and infestations | Impetigo              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   |  |  |
| Infections and infestations | Impetigo              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             |      |  |  |
| Infections and infestations | Meningitis viral      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | -  | NE      | NE                   | NE                             | NE   |  |  |
| Infections and infestations | Meningitis viral      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -  | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE   |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 9          | 2,5 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | 2,31                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49 | 10,83   | 0,014                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,037 | 2,28          | -  | 0,44    | Algorithm converged. | 0,10                           | 2,01 |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                             |      |  |  |
| Infections and infestations | Oral herpes           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -  | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE   |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                     |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |   |       |                      |                      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|---|-------|----------------------|----------------------|------|--------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk        |                      |      |        | Relative Risk                  |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Oral herpes         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999,99                        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Otitis media        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Otitis media        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 4          | 1,6 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 5,60 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,026  | 0,026 | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,19 | 5,45   | 0,9891                         | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,18 | 5,33 |
| Infections and infestations | Otosalpingitis      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Otosalpingitis      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999,99                        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Periodontitis       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Periodontitis       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Pharyngitis         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Pharyngitis         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Pneumonia           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Pneumonia           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999,99                        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | -                              | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Rhinitis            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE                   | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999,99                        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Rhinitis            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                              |                         |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |   |       |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |
|--|-------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                         |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |      |                      |                      |       |    |
|  |                         |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |      |                          |                      |   |       |               |                      |                      |      |                                |        |      |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 5          | 1,4 | 180             | 58,3 | 4          | 2,2 | 0,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17 | 2,37 | -0,008                   | Algorithm converged. | -0,033  | 0,017 | 0,63          | Algorithm converged. | 0,17                 | 2,33 | 0,4926                         | -      | 1,58 | Algorithm converged. | 0,43                 | 5,80  |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 4          | 3,1 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 1,37 | -0,023                   | Algorithm converged. | -0,055  | 0,009 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,05                 | 1,36 | 0,1097                         |        | 3,95 | Algorithm converged. | 0,73                 | 21,30 |    |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,79 | -0,008                   | Algorithm converged. | -0,025  | 0,008 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,02                 | 2,78 | 0,2612                         | -      | 3,94 | Algorithm converged. | 0,36                 | 43,21 |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Geographic region, Patients (N=610), Placebo (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Placebo), Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil). Rows include various adverse events like Wrist fracture, Alanine aminotransferase increased, etc., across different regions.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/shere/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas
Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CD70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_BAE\_SEAC.xls
02JUL2020 11:51

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |                                       |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |    |    |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|------|--------|--------------------------------|------|----------------------|----------------------|------|--------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
| Investigations    | Adverse Event                         | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |        | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk |                      |      |        | Relative Risk                  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |    |    |
|                   |                                       |                   | N        | %    | N          | %   | N               | %    | N          | %   | OR                             | 95% CI   | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI               | OR     | 95% CI | OR            | 95% CI               | OR   | 95% CI |                                |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |    |    |
| Investigations    | Blood creatinine increased            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations    | Blood lactate dehydrogenase increased | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations    | Blood lactate dehydrogenase increased | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations    | Blood potassium decreased             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations    | Blood potassium decreased             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations    | Blood pressure increased              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations    | Blood pressure increased              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations    | Blood urine present                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,77  | 0,003                    | Algorithm converged. | -0,012 | 0,017  | 1,52          | Algorithm converged. | 0,16 | 14,52  | 0,7156                         | -    | 0,66                 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,28   |         |                      |                      |    |    |
| Investigations    | Blood urine present                   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations    | C-reactive protein increased          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,13   | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,015 | 0,009  | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,06   | 0,6303                         | -    | 1,97                 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35  |         |                      |                      |    |    |
| Investigations    | C-reactive protein increased          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations    | Colour vision tests abnormal          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations    | Colour vision tests abnormal          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations    | Electrocardiogram abnormal            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations    | Electrocardiogram abnormal            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Geographic region, Patients (N=610), Placebo (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include various clinical endpoints like 'Gamma-glutamyltransferase increased' and 'White blood cell count decreased'.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Geographic region, Patients (N=610), Placebo (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Placebo), Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil). Rows include Metabolism and nutrition disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders, and Gout.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                            |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |        |  |        |                          |        |    |   |               |        |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |       |        |        |    |         |    |                      |                      |       |    |
|---|----------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|--------|----|---|---------------|--------|------|--------|--------------------------------|----------------------|-------|--------|--------|----|---------|----|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                            |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |        |  |        | Absolute Risk Difference |        |    |   | Relative Risk |        |      |        | Relative Risk                  |                      |       |        |        |    |         |    |                      |                      |       |    |
| Disorder  | Sign                       | Region            | N        | %    | N          | %   | N               | %    | N          | %   | OR                             | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR | 95% CI  | OR            | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                             | 95% CI               | OR    | 95% CI |        |    |         |    |                      |                      |       |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 0,51                           |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03   | 8,13                     | -0,003 |    | Algorithm converged.  | -0,015        | 0,009  | 0,51 |        | Algorithm converged.           | 0,03                 | 8,06  | 0,6303 |        | -  | 1,97    |    | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,35 |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03   | 8,12                     | -0,004 |    | Algorithm converged.  | -0,021        | 0,013  | 0,51 |        | Algorithm converged.           | 0,03                 | 8,02  | 0,6289 |        |    | 1,98    |    | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,35 |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Muscle spasms              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |        |  | NE     | NE                       | NE     | NE | NE  | NE            | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE | NE      | NE | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Muscle spasms              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *             |        |      | NE     |                                | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |        |  | NE     | NE                       | NE     | NE | NE  | NE            | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE | NE      | NE | NE                   | NE                   |       |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | *             |        |      | 0,00   |                                | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 |    | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw                | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |        |  | NE     | NE                       | NE     | NE | NE  | NE            | NE     | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE | NE      | NE | NE                   | NE                   |       |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw                | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | *             |        |      | 0,00   |                                | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 |    | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Nervous system disorders                        |                            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 5          | 1,4 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 2,56                           |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30   | 22,05                    | 0,009  |    | Algorithm converged.  | -0,008        | 0,025  | 2,54 |        | Algorithm converged.           | 0,30                 | 21,54 | 0,3941 |        | -  | 0,39    |    | Algorithm converged. | 0,05                 | 3,35  |    |
| Nervous system disorders                        |                            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 3          | 2,3 | 0,33                           |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05   | 2,01                     | -0,015 |    | Algorithm converged.  | -0,044        | 0,013  | 0,34 |        | Algorithm converged.           | 0,06                 | 1,99  | 0,2305 |        |    | 2,97    |    | Algorithm converged. | 0,50                 | 17,52 |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,01                           |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09   | 11,26                    | 0,000  |    | Algorithm converged.  | -0,013        | 0,013  | 1,01 |        | Algorithm converged.           | 0,09                 | 11,11 | 0,9909 |        | -  | 0,99    |    | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,80 |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 3          | 2,3 | 0,17                           |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02   | 1,61                     | -0,019 |    | Algorithm converged.  | -0,046        | 0,008  | 0,17 |        | Algorithm converged.           | 0,02                 | 1,61  | 0,1215 |        |    | 5,93    |    | Algorithm converged. | 0,62                 | 56,45 |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *             |        |      | NE     |                                | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     |    | -       | NE |                      | Algorithm converged. | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                     |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      |               |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |    |    |    |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|-------|------|----------------------|---------------|------|--------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|----|
|                             |                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |       |      |                      | Relative Risk |      |        |                                |                      |                      |                      |    |    |    |
|                             |                     |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      |               |      |        |                                |                      |                      |                      |    |    |    |
| Nervous system disorders    | Dysgeusia           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Hypoaesthesia       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE | NE |    |
| Nervous system disorders    | Hypoaesthesia       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Occipital neuralgia | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE | NE |    |
| Nervous system disorders    | Occipital neuralgia | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Parosmia            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE   | NE     | -                              | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Parosmia            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | NE                             | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       |                     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Psychiatric disorders       |                     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Nightmare           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Psychiatric disorders       | Nightmare           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders |                     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |                     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,12                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,021  | 0,013 | 0,51 | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02 | 0,6289 | 1,98                           | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,35                |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                 |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |       |                      |               |                      |                      |                      |        |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |                      |      |    |    |
|---|-----------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|-------|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|--------------------------------|----|---------|----------------------|----------------------|------|----|----|
|   |                 |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      | Relative Risk |                      |                      |                      |        |        | Relative Risk                  |    |         |                      |                      |      |    |    |
|   |                 |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |   |       |                      |               |                      |                      |                      |        |        |                                |    |         |                      |                      |      |    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     |        |                                |    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |    |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                             | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                             | NE | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     |        |                                |    |         | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |    |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                             | NE | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |       |                      |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999 |                                |    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |    |
| Reproductive system and breast disorders        |                 | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |       |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 |        |                                | -  | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |    |
| Reproductive system and breast disorders        |                 | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                             | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |       |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 |        |                                | -  | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                             | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 5          | 1,4 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     |        |                                |    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | Rest of the world | 255      | 41,8 | 5          | 2,0 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 1,27                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24 | 6,64  | 0,004 | Algorithm converged. | -0,023        | 0,031                | 1,26                 | Algorithm converged. | 0,25   | 6,43   | 0,7771                         |    | 0,79    | Algorithm converged. | 0,16                 | 4,02 |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     |        |                                |    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                            |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |        |                      |               |                      |        |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|----------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|--------|---------|--------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                     | Rest of the world | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |                      | Relative Risk |                      |        |         | Relative Risk                  |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|   |                            |                   | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,12  | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,021 | 0,013                | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03   | 8,02    | 0,6289                         | 1,98 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,12  | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,021 | 0,013                | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03   | 8,02    | 0,6289                         | 1,98 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,12  | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,021 | 0,013                | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03   | 8,02    | 0,6289                         | 1,98 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.207315442 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE                   |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                      |           |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |   |               |    |    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |                      |    |    |
|--|-----------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|---|---------------|----|----|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----------------------|----|----|
|  |           |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |   | Relative Risk |    |    |                      | Relative Risk                  |    |    |    |    |                      |    |    |
|  |           |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |    |    |                          |    |    |   |               |    |    |                      |                                |    |    |    |    |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE | -  | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE            | NE | NE | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE | -  | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |    | NE | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE |    | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                                      |                         |       | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |          |               |   |               |          |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |          |                |                               |               |                      |              |          |    |
|--------------------------------------|-------------------------|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|----------|---------------|---|---------------|----------|---------------|----------------------|--------------------------------|----------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|----------|----|
|                                      |                         | Level | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  | 95% Lower CL |          | 95% Upper CL  |   | Absolute Risk |          | 95% Lower CL  |                      | 95% Upper CL                   |          | Relative Risk  |                               | 95% Lower CL  |                      | 95% Upper CL |          |    |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term   |       | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | Lower CL     | Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | Lower CL      | Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | Lower CL                       | Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | Lower CL     | Upper CL |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 5          | 1,6 | 0,10                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,86     | -0,015        | Algorithm converged.  | -0,029        | 0,000    | 0,10          | Algorithm converged. | 0,01                           | 0,86     | 0,0362         | NE                            | 9,87          | Algorithm converged. | 1,16         | 84,12    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,11     | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,009        | 0,006    | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03                           | 8,07     | 0,6302         | NE                            | 1,97          | Algorithm converged. | 0,12         | 31,45    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia              | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 3          | 1,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |          | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE       | 0,9999         | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE       |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy         | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |          | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE       | 0,9999         | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE       |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |          | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE       | 0,9999         | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE       |    |
| Ear and labyrinth disorders          |                         | n/a   | 610      | 100,0 | 2          | 0,3 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.090745034 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |          | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE       | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE       | NE |
| Ear and labyrinth disorders          | Ear pain                | n/a   | 610      | 100,0 | 2          | 0,3 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.090745034 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |          | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE       | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE       | NE |
| Eye disorders                        |                         | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |          | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE       | 0,9999         | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE       |    |
| Eye disorders                        | Conjunctivitis allergic | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |          | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE       | 0,9999         | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE       |    |
| Gastrointestinal disorders           |                         | n/a   | 610      | 100,0 | 24         | 3,9 | 309             | 100,0 | 11         | 3,6 | 1,11                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54         | 2,30     | 0,004         | Algorithm converged.  | -0,022        | 0,030    | 1,11          | Algorithm converged. | 0,55                           | 2,23     | 0,7795         | NE                            | 0,90          | Algorithm converged. | 0,45         | 1,82     |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                            |                      | (N=610)  |     |            |    | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------|----------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|--|------|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
|                            |                      | Patients |     | With Event |    | Patients        |     | With Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |  |      | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | n/a      | 610 | 100,0      | 3  | 0,5             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    |  |      |                          |        |  | 0,00 |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | n/a      | 610 | 100,0      | 14 | 2,3             | 309 | 100,0      | 8 | 2,6                            | 0,88 |  | 0,37 | 2,13                     | -0,003 |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft          | n/a      | 610 | 100,0      | 2  | 0,3             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | 1,01 |  | 0,09 | 11,22                    | 0,000  |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence           | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Nausea               | n/a      | 610 | 100,0      | 4  | 0,7             | 309 | 100,0      | 2 | 0,6                            | 1,01 |  | 0,18 | 5,56                     | 0,000  |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis           | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting             | n/a      | 610 | 100,0      | 3  | 0,5             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | 1,52 |  | 0,16 | 14,69                    | 0,002  |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |  |      |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |                           | (N=610)  |     |            |    | Placebo (N=309) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |       |    |
|--|---------------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|----|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|----|
|  |                           | Patients |     | with Event |    | Patients        |     | with Event |    | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |    |         |                      |      |       |    |
| General disorders and administration site conditions |                           | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Immune system disorders                              |                           | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Immune system disorders                              | Seasonal allergy          | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Infections and infestations                          |                           | n/a      | 610 | 100,0      | 17 | 2,8             | 309 | 100,0      | 13 | 4,2                            | 0,65 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 1,36                     | -0,014 | Algorithm converged. | -0,040 | 0,012         | 0,66 | Algorithm converged. | 0,33 | 1,35                           | 0,2549 | NE | 1,51    | Algorithm converged. | 0,74 | 3,07  |    |
| Infections and infestations                          | Bronchitis                | n/a      | 610 | 100,0      | 4  | 0,7             | 309 | 100,0      | 6  | 1,9                            | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 1,19                     | -0,013 | Algorithm converged. | -0,030 | 0,004         | 0,34 | Algorithm converged. | 0,10 | 1,19                           | 0,0907 | NE | 2,96    | Algorithm converged. | 0,84 | 10,42 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All  |                                      |     | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |  |                      |   |               |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |               |                      |        |    |        |                      |         |                      |      |    |  |  |
|--|--------------------------------------|-----|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|--|----------------------|---|---------------|------|--------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|--------|----|--------|----------------------|---------|----------------------|------|----|--|--|
|  |                                      |     | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |                      |   | Relative Risk |      |                                |                      | Relative Risk |                      |        |    |        |                      |         |                      |      |    |  |  |
|  |                                      |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |      |      |                          |  |                      |   |               |      |                                |                      |               |                      |        |    |        |                      |         |                      |      |    |  |  |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection              | n/a | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      |                                |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | NE                   | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis                      | n/a | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 41.685559867 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      |                                |                      | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE   | NE |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                      | n/a | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.464597191 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      |                                |                      | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE   | NE |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                  | n/a | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.464597191 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      |                                |                      | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE   | NE |  |  |
| Investigations                                 |                                      | n/a | 610      | 100,0 | 17         | 2,8 | 309             | 100,0 | 9          | 2,9 | 0,96                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42 | 2,17 | -0,001                   |  | Algorithm converged. | -0,024  | 0,022         | 0,96 |                                | Algorithm converged. | 0,43          | 2,12                 | 0,9135 | NE | 1,05   | Algorithm converged. | 0,47    | 2,32                 |      |    |  |  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | n/a | 610      | 100,0 | 5          | 0,8 | 309             | 100,0 | 4          | 1,3 | 0,63                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17 | 2,36 | -0,005                   |  | Algorithm converged. | -0,019  | 0,010         | 0,63 |                                | Algorithm converged. | 0,17          | 2,34                 | 0,4934 | NE | 1,58   | Algorithm converged. | 0,43    | 5,84                 |      |    |  |  |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | n/a | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 41.685559867 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      |                                |                      | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE   | NE |  |  |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased            | n/a | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      |                                |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | NE                   | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All            |  | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |        |                      |         |                      |      |    |
|----------------|--|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|--------|----------------------|---------|----------------------|------|----|
|                |  | Patients |     | With Event |   | Patients        |     | With Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |    |        |                      |         |                      |      |    |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00   | NE | 0,9999 | NE                   | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Investigations | Blood creatinine increased             | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00   | NE | 0,9999 | NE                   | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Investigations | Blood pressure increased               | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Investigations | Blood urine present                    | n/a      | 610 | 100,0      | 3 | 0,5             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | 1,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,69                    | 0,002  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,010         | 1,52 | Algorithm converged. | 0,16 | 14,55                          | 0,7165 | NE | 0,66   | Algorithm converged. | 0,07    | 6,30                 |      |    |
| Investigations | C-reactive protein increased           | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | 0,51 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,11                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,009 | 0,006         | 0,51 | Algorithm converged. | 0,03 | 8,07                           | 0,6302 | NE | 1,97   | Algorithm converged. | 0,12    | 31,45                |      |    |
| Investigations | Colour vision tests abnormal           | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased    | n/a      | 610 | 100,0      | 2 | 0,3             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Investigations | Glucose urine present                  | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: All, (N=610) Patients, with Event, Placebo (N=309) Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, Placebo vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include various medical investigations like Haemoglobin urine present, Liver function test abnormal, Protein urine present, etc.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for patients and events in Baloxavir Marboxil vs. Placebo and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows list adverse events like respiratory disorders, skin and subcutaneous tissue disorders, etc.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                       |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 3          | 1,8 | 0,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 1,65                     | -0,015        | Algorithm converged.  | -0,037        | 0,006        | 0,17          | Algorithm converged. | 0,02         | 1,65                           | 0,1267         |                               | 5,80          | Algorithm converged. | 0,61         | 55,30        |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,30                     | -0,003        | Algorithm converged.  | -0,016        | 0,011        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,22                           | 0,6405         |                               | 1,93          | Algorithm converged. | 0,12         | 30,70        |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | >                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | >                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                         | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |      |                          |        |   |   |               |       |      |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |        |                      |                      |                      |      |    |
|-----------------------------|-------------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|------|--------------------------|--------|---|---|---------------|-------|------|----|--------------------------------|----------------------|------|--------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|
|                             |                         | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |      | Absolute Risk Difference |        |   |   | Relative Risk |       |      |    | Relative Risk                  |                      |      |        |        |                      |                      |                      |      |    |
| Ear and labyrinth disorders | Female                  | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |   |               |       |      | NE | Algorithm converged.           | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE  | NE            | NE    | NE   | NE | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Female   | 315  | 51,6       | 2   | 0,6             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Eye disorders               |                         | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 1   | 0,7                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |       |      |    | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Eye disorders               |                         | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE  | NE            | NE    | NE   | NE | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 1   | 0,7                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |       |      |    | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE  | NE            | NE    | NE   | NE | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Male     | 295  | 48,4       | 9   | 3,1             | 146  | 47,2       | 6   | 4,1                            | 0,73   |  | 0,26 | 2,10                     | -0,011 |   | Algorithm converged.  | -0,048        | 0,027 | 0,74 |    | Algorithm converged.           | 0,27                 | 2,05 | 0,5647 | 0,3063 | 1,35                 | Algorithm converged. | 0,49                 | 3,71 |    |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Female   | 315  | 51,6       | 15  | 4,8             | 163  | 52,8       | 5   | 3,1                            | 1,58   |  | 0,56 | 4,43                     | 0,017  |   | Algorithm converged.  | -0,018        | 0,052 | 1,55 |    | Algorithm converged.           | 0,57                 | 4,20 | 0,3860 | 0,64   | Algorithm converged. | 0,24                 | 1,74                 |      |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | Male     | 295  | 48,4       | 1   | 0,3             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE  | NE            | NE    | NE   | NE | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE  | NE            | NE    | NE   | NE | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE     | -                    | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | Female   | 315  | 51,6       | 3   | 1,0             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Constipation            | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE  | NE            | NE    | NE   | NE | NE                             | NE                   | NE   | NE     | NE     | -                    | NE                   | NE                   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |              |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |                          |        |   |               |        |      |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |       |    |
|----------------------------|--------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------------------------|--------|---|---------------|--------|------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Gastrointestinal disorders | Symptom      | Sex    | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference |        |   | Relative Risk |        |      |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |       |    |
|                            |              |        | Count    | %    | Count      | %   | Count           | %    | Count      | %   | OR                             | 95% CI   | P    | ARD                      | 95% CI | P   | RR            | 95% CI | P    | RR                   | 95% CI               | P    |                                |        |         |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |        |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea    | Male   | 295      | 48,4 | 6          | 2,0 | 146             | 47,2 | 3          | 2,1 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24 | 4,01                     | 0,000  | Algorithm converged.  | -0,028        | 0,028  | 0,99 | Algorithm converged. | 0,25                 | 3,90 | 0,9883                         | -      | 1,01    | Algorithm converged. | 0,26                 | 3,98  |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea    | Female | 315      | 51,6 | 8          | 2,5 | 163             | 52,8 | 5          | 3,1 | 0,82                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27 | 2,56                     | -0,005 | Algorithm converged.  | -0,037        | 0,026  | 0,83 | Algorithm converged. | 0,28                 | 2,49 | 0,7368                         |        | 1,21    | Algorithm converged. | 0,40                 | 3,63  |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |        |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft  | Female | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence   | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence   | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea       | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | 0,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,72                     | -0,010 | Algorithm converged.  | -0,030        | 0,010  | 0,25 | Algorithm converged. | 0,02                 | 2,71 | 0,2526                         | -      | 4,04    | Algorithm converged. | 0,37                 | 44,20 |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea       | Female | 315      | 51,6 | 3          | 1,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis   | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |        |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis   | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                             |        | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                 |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |        |      |        |                          |        |      |        |               |        |         |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |    |  |
|-----------------------------|-----------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------|------|--------|--------------------------|--------|------|--------|---------------|--------|---------|---------|--------------------------------|-------|----|--|
|                             |                 |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |        |      |        | Absolute Risk Difference |        |      |        | Relative Risk |        |         |         | Relative Risk                  |       |    |  |
| Event                       | Subgroup        | Sex    | N        | %    | n          | %   | N               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI | RD   | 95% CI | RR                       | 95% CI | RR   | 95% CI | RR            | 95% CI | RR      | 95% CI  |                                |       |    |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | 0,24                           |        | 0,02 | 2,72   | -0,010                   |        | 0,25 | 0,02   | 2,71          | 0,2526 | -       | 4,04    | 0,37                           | 44,20 |    |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | Female | 315      | 51,6 | 5          | 1,6 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              |        |      |        |                          | NE     |      | NE     | NE            | NE     | NE      | NE      | NE                             |       |    |  |
| Infections and infestations | Oral herpes     | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |        |      |        |                          | NE     |      | NE     | NE            | NE     | -       | NE      | NE                             | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Oral herpes     | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              |        |      |        |                          | 0,00   |      | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999,99 |         | 0,00                           | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Otitis media    | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE            | NE     | -       | NE      | NE                             | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Otitis media    | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              |        |      |        |                          | NE     |      | NE     | NE            | NE     |         | NE      | NE                             | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Otosalpingitis  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE            | NE     | -       | NE      | NE                             | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Otosalpingitis  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              |        |      |        |                          | 0,00   |      | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999,99 |         | 0,00                           | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis     | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE            | NE     | -       | NE      | NE                             | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis     | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              |        |      |        |                          | NE     |      | NE     | NE            | NE     |         | NE      | NE                             | NE    |    |  |
| Infections and infestations | Pneumonia       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              |        |      |        |                          | 0,00   |      | 0,00   | NE            | 0,9999 | -       | >999,99 |                                | 0,00  | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                         |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |  |   |        |               |      |    |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |        |        |                      |                      |      |    |
|--|-------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|--|---|--------|---------------|------|----|----------------------|--------------------------------|------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|----|
|  |                         |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |   |        | Relative Risk |      |    |                      | Relative Risk                  |      |        |        |                      |                      |      |    |
| Infections and infestations                    | Pneumonia               | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE     | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations                    | Sinusitis               | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE     | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations                    | Sinusitis               | Female | 315      | 51,6 | 4          | 1,3 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 5,71 | 0,000                    |  | Algorithm converged.  | -0,021 | 0,021         | 1,03 |    | Algorithm converged. | 0,19                           | 5,59 | 0,9682 | 0,97   | Algorithm converged. | 0,18                 | 5,22 |    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                             | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE     | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                             | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis         | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |        |               |      |    | NE                   | Algorithm converged.           | NE   | NE     | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               |      |    | NE                   | Algorithm converged.           | NE   | NE     | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |                         | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                             | NE   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury     | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               |      |    | NE                   | Algorithm converged.           | NE   | NE     | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |  |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |    |    |                          |  |      |      |               |                      |        |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |   |                      |                      |        |    |        |                      |                      |                      |      |    |
|--|--|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|----|----|--------------------------|--|------|------|---------------|----------------------|--------|-------|--------------------------------|---|----------------------|----------------------|--------|----|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|
|  |  |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |    |    |    | Absolute Risk Difference |  |      |      | Relative Risk |                      |        |       | Relative Risk                  |   |                      |                      |        |    |        |                      |                      |                      |      |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                    | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE   | NE   | NE   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                             | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE |        |                      |                      |                      |      |    |
| Investigations                                 |  | Male   | 295      | 48,4 | 11         | 3,7 | 146             | 47,2 | 7          | 4,8 | 0,77                           |    |    |    |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 2,03 | -0,011        | Algorithm converged. | -0,052 | 0,030 | 0,78                           | Algorithm converged.  | 0,31                 | 1,96                 | 0,5949 | -  | 1,29   | Algorithm converged. | 0,51                 | 3,25                 |      |    |
| Investigations                                 |  | Female | 315      | 51,6 | 6          | 1,9 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | 1,56                           |    |    |    |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 7,83 | 0,007         | Algorithm converged. | -0,016 | 0,029 | 1,55                           | Algorithm converged.  | 0,32                 | 7,61                 | 0,5875 |    | 0,64   | Algorithm converged. | 0,13                 | 3,16                 |      |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased     | Male   | 295      | 48,4 | 3          | 1,0 | 146             | 47,2 | 4          | 2,7 | 0,36                           |    |    |    |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08 | 1,65 | -0,017        | Algorithm converged. | -0,046 | 0,012 | 0,37                           | Algorithm converged.  | 0,08                 | 1,64                 | 0,1905 | -  | 2,69   | Algorithm converged. | 0,61                 | 11,88                |      |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased     | Female | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               | *                    |        |       |                                | NE  | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE |        | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased   | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               | *                    |        |       |                                | NE  | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE | -      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased   | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |    |    |    |                          | NE   | NE   | NE   | NE            |                      | NE     | NE    | NE                             | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   |      |    |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased              | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              |    |    |    |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               | *                    |        |       |                                | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased              | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |    |    |    |                          | NE   | NE   | NE   | NE            |                      | NE     | NE    | NE                             | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   |      |    |
| Investigations                                 | Blood bilirubin unconjugated increased | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              |    |    |    |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               | *                    |        |       |                                | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Investigations                                 | Blood bilirubin unconjugated increased | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |    |    |    |                          | NE   | NE   | NE   | NE            |                      | NE     | NE    | NE                             | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   |      |    |
| Investigations                                 | Blood creatinine increased             | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              |    |    |    |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               | *                    |        |       |                                | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                     | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |    |    |                          |    |    |    |               |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|----------------|-------------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|--------------------------------|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                |                                     | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |                                |    | Relative Risk |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations | Blood creatinine increased          | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |  |
| Investigations | Blood pressure increased            | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |  |
| Investigations | Blood pressure increased            | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations | Blood urine present                 | Male     | 295 | 48,4       | 3 | 1,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | 1,49 |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations | Blood urine present                 | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |
| Investigations | C-reactive protein increased        | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations | C-reactive protein increased        | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations | Colour vision tests abnormal        | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Investigations | Colour vision tests abnormal        | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                                  | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |        |                      |                      |                      |    |    |    |
|---|----------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|----|
|   |                                  | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |    |        |                      |                      |                      |    |    |    |
| Investigations                                  | Glucose urine present            | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Investigations                                  | Glucose urine present            | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Investigations                                  | Haemoglobin urine present        | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Investigations                                  | Haemoglobin urine present        | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Investigations                                  | Liver function test abnormal     | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Investigations                                  | Liver function test abnormal     | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Investigations                                  | Protein urine present            | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Investigations                                  | Protein urine present            | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Investigations                                  | White blood cell count decreased | Male     | 295 | 48,4       | 2 | 0,7             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,01                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016         | 0,99 | Algorithm converged. | 0,09 | 10,83                          | 0,9933 | -  | 1,01   | Algorithm converged. | 0,09                 | 11,05                |    |    |    |
| Investigations                                  | White blood cell count decreased | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                  | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 7,94                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,018 | 0,011         | 0,49 | Algorithm converged. | 0,03 | 7,86                           | 0,6180 | -  | 2,02   | Algorithm converged. | 0,13                 | 32,07                |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                  | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
ENDPOINT: AEs Grade 1  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40815  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                            | N(=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |   |        |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |         |                      |        |      |                      |                      |       |       |
|---|----------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|---|--------|----------------------|--------|--------------------------------|--------|----------------------|---------|----------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|   |                            | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      |        | Relative Risk                  |        |                      |         | Relative Risk        |        |      |                      |                      |       |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia                 | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE                             | NE     | -                    | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |                      |       |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia                 | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                             | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   |                      |                      |       |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Muscle spasms              | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                             | NE     | -                    | NE      | NE                   | NE     | NE   |                      |                      |       |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Muscle spasms              | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE                             | NE     | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |                      |       |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 1 | 0,7                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                             | 0,9999 | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE   |                      |                      |       |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                             | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |       |
| Nervous system disorders                        |                            | Male     | 295 | 48,4       | 2 | 0,7             | 146 | 47,2       | 2 | 1,4                            | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,52  | -0,007 | Algorithm converged. | -0,028 | 0,014                          | 0,49   | Algorithm converged. | 0,07    | 3,48                 | 0,4796 | -    | 2,02                 | Algorithm converged. | 0,29  | 14,20 |
| Nervous system disorders                        |                            | Female   | 315 | 51,6       | 4 | 1,3             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | 2,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23 | 18,79   | 0,007  | Algorithm converged. | -0,011 | 0,024                          | 2,07   | Algorithm converged. | 0,23    | 18,37                | 0,5137 | 0,48 | Algorithm converged. | 0,05                 | 4,29  |       |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 2 | 1,4                            | 0,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,72  | -0,010 | Algorithm converged. | -0,030 | 0,010                          | 0,25   | Algorithm converged. | 0,02    | 2,71                 | 0,2526 | -    | 4,04                 | Algorithm converged. | 0,37  | 44,20 |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | Female   | 315 | 51,6       | 2 | 0,6             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | 1,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,50   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,015 | 0,015                          | 1,03   | Algorithm converged. | 0,09    | 11,33                | 0,9776 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,58 |       |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | Male     | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE                             | NE     | -                    | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |                      |       |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                      |                    |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |   |    |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |                      |    |    |
|--------------------------|--------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|----------------------|----|----|
|                          |                    |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |    |         |                      |      |                      |    |    |
| Nervous system disorders | Dysgeusia          | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders | Hypoesthesia       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE      | -                    | NE   | NE                   | NE | NE |
| Nervous system disorders | Hypoesthesia       | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders | Parosmia           | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | -       | NE                   | NE   | NE                   | NE |    |
| Nervous system disorders | Parosmia           | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.           | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Psychiatric disorders    |                    | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |    |    |
| Psychiatric disorders    |                    | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |    |    |
| Psychiatric disorders    | Abnormal behaviour | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |    |    |
| Psychiatric disorders    | Abnormal behaviour | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE | NE |
| Psychiatric disorders    | Nightmare          | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |    |    |
| Psychiatric disorders    | Nightmare          | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                 | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |   |   |        |                      |                            |                              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                                 |   |        |   |   |  |  |
|---|-----------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|---|---|--------|----------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---|--------|---|---|--|--|
|   |                 | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |   |   |        | Relative Risk        |                            |                              | Relative Risk                  |                                 |   |        |   |   |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Male            | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |   |        |                      | NE<br>Algorithm converged. |                              |                                | -<br>NE<br>Algorithm converged. |   |        |   |   |  |  |
|   | Female          | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |  |                          | 0,03  | 8,30  | -0,003 | Algorithm converged. |                            |                              |                                | 0,03                            | 8,22  | 0,6405 | 1,93<br>Algorithm converged.<br>0,12<br>30,70 |   |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria      | Male     | 295  | 48,4       | 1   | 0,3             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |                            | NE<br>Algorithm converged.   |                                |                                 | -<br>NE<br>Algorithm converged.                                       |        |   |   |  |  |
|   |                 | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | NE   | NE   |  |                          |   | NE  |        |                      |                            | NE                           |                                |                                 | NE  |        |   |   |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   | NE   |  |                          |   | NE  |        |                      |                            | NE                           |                                |                                 | -   |        |   |   |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | Female   | 315  | 51,6       | 1   | 0,3             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |                            | NE<br>Algorithm converged.   |                                |                                 | NE<br>Algorithm converged.  |        |   |   |  |  |
|   |                 | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   | NE   |  |                          |   | NE  |        |                      |                            | NE                           |                                |                                 | -   |        |   |   |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria     | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 1   | 0,6                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |                      |                            | 0,00<br>Algorithm converged. |                                |                                 | 0,00<br>NE<br>0,9999<br>>999.99<br>Algorithm converged.<br>0,00<br>NE |        |   |   |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | Male     | 295  | 48,4       | 3   | 1,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |                            | NE<br>Algorithm converged.   |                                |                                 | -<br>NE<br>Algorithm converged.                                       |        |   |   |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | Female   | 315  | 51,6       | 3   | 1,0             | 163  | 52,8       | 1   | 0,6                            | 1,56   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |                          |   | 0,16  | 15,09  | 0,003                | Algorithm converged.       |                              |                                |                                 | -0,013  | 0,019  | 1,55  | 0,16<br>14,81<br>0,7023<br>0,64<br>Algorithm converged.<br>0,07<br>6,14 |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                            |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |  |  |               |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|----------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|--|--|---------------|--|--------------------------------|--|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|   |                            |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |  |  | Relative Risk |  |                                |  | Relative Risk |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |  |  |               |  |                                |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

|   |                   |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |       |                          |        |       |       |               |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |               |        |         |                      |      |    |
|---|-------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|-------|--------------------------|--------|-------|-------|---------------|--------|--------------------------------|-------|---------------|--------|---------|----------------------|------|----|
|   |                   |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |       |       | Absolute Risk Difference |        |       |       | Relative Risk |        |                                |       | Relative Risk |        |         |                      |      |    |
| Event   | Sex               | Age    | N        | %    | N          | %   | N               | %    | N          | %   | OR                             | 95% CI   | Lower | Upper | AE                       | 95% CI | Lower | Upper | AE            | 95% CI | Lower                          | Upper | AE            | 95% CI | Lower   | Upper                |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |        |       |       |               |        |                                |       |               |        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing          | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE            | NE     | NE                             | NE    | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing          | Female | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |        |       |       |               |        |                                |       |               |        | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                   | Male   | 295      | 48,4 | 2          | 0,7 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |        |       |       |               |        |                                |       |               |        | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                   | Female | 315      | 51,6 | 3          | 1,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |        |       |       |               |        |                                |       |               |        | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema            | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE            | NE     | NE                             | NE    | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema            | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |        |       |       |               |        |                                |       |               |        | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Night sweats      | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |        |       |       |               |        |                                |       |               |        | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Night sweats      | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE            | NE     | NE                             | NE    | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash              | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |        |       |       |               |        |                                |       |               |        | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash              | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE            | NE     | NE                             | NE    | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
ENDPOINT: AEs Grade 1  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40815  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                    |           | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |  |                          |  |    |   |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |
|--|-----------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|----|--|--|--------------------------|--|----|---|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|
|  |           | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |    |  |  | Absolute Risk Difference |  |    |   | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | Male     | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE |  |  |                          |  | NE | NE  | NE            | NE | NE | -  | NE                             | NE | NE | NE |
|  |           | Female   | 315 | 51,6       | 2 | 0,6             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |    |    | NE | Algorithm converged.           | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                                      |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                      | Relative Risk |                                |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9,3689940254 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 3          | 1,1 | 0,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 1,60         | -0,009        | Algorithm converged.  | -0,022       | 0,004        | 0,17          | Algorithm converged. | 0,02          | 1,60                           | 0,1207         |                               | 5,98          | Algorithm converged. | 0,62         | 57,19        |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,04         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,010       | 0,006        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03          | 7,99                           | 0,6254         |                               | 1,99          | Algorithm converged. | 0,13         | 31,73        |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 1,0000         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 1,0000         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                         |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |   |                          |                      |       |        |                      |        |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|-------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|-------|--------|----------------------|--------|---------|----------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |                         |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |       |        | Relative Risk        |        |         |                      | Relative Risk                  |                      |                      |      |      |
| AE                          | Stratification          | Subgroup    | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI   | RD    | 95% CI  | RR                       | 95% CI               | RR    | 95% CI | RR                   | 95% CI | RR      | 95% CI               |                                |                      |                      |      |      |
| Ear and labyrinth disorders |                         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE                   |                      |      |      |
| Ear and labyrinth disorders |                         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE                   |                      |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE                   |                      |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                             | NE                   |                      |      |      |
| Eye disorders               |                         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 1,0000               | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE                   |                      |      |      |
| Eye disorders               |                         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE                   |                      |      |      |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 1,0000               | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE                   |                      |      |      |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE                   |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders  |                         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 3          | 3,9 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 1,64                           | 0,17   | 16,33 | 0,015   | Algorithm converged.     | -0,049               | 0,079 | 1,62   | Algorithm converged. | 0,17   | 15,07   | 0,6723               | -                              | 0,62                 | Algorithm converged. | 0,07 | 5,75 |
| Gastrointestinal disorders  |                         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 21         | 3,9 | 268             | 86,7 | 10         | 3,7 | 1,06                           | 0,49   | 2,28  | 0,002   | Algorithm converged.     | -0,026               | 0,030 | 1,05   | Algorithm converged. | 0,50   | 2,21    | 0,8891               | 0,95                           | Algorithm converged. | 0,45                 | 1,99 |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                   |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |       |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|------|------|--------|--------------------------|--------|-------|------|----------------------|------|------|--------|--------------------------------|----------------------|------|-------|----|----|----|
|                             |                   |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |      |      |        | Absolute Risk Difference |        |       |      | Relative Risk        |      |      |        | Relative Risk                  |                      |      |       |    |    |    |
| Immune system disorders     |                   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Immune system disorders     |                   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                |                      |      |       |    |    |    |
|                             | Seasonal allergy  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Immune system disorders     | Seasonal allergy  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                |                      |      |       |    |    |    |
|                             |                   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 3          | 3,9 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                |                      |      |       |    |    |    |
| Immune system disorders     | Seasonal allergy  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                |                      |      |       |    |    |    |
|                             |                   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 3          | 3,9 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                |                      |      |       |    |    |    |
| Infestations and infections |                   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 14         | 2,6 | 268             | 86,7 | 13         | 4,9 | 0,53                           | 0,24 | 1,14 | -0,022 | Algorithm converged.     | -0,051 | 0,007 | 0,54 | Algorithm converged. | 0,26 | 1,13 | 0,1034 | 1,85                           | Algorithm converged. | 0,88 | 3,88  |    |    |    |
| Infestations and infections | Bronchitis        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                |                      |      |       |    |    |    |
| Infestations and infections | Bronchitis        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 6          | 2,2 | 0,25                           | 0,06 | 0,99 | -0,017 | Algorithm converged.     | -0,036 | 0,002 | 0,25 | Algorithm converged. | 0,06 | 1,00 | 0,0493 | 3,99                           | Algorithm converged. | 1,00 | 15,81 |    |    |    |
| Infestations and infections | Chronic sinusitis | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infestations and infections | Chronic sinusitis | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |      |      |        |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                |                      |      |       |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                 |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|-----------------------------|-----------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                             |                 |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 18 years | 534      | 87,5 | 5          | 0,9 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | 1,26                           |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Oral herpes     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Oral herpes     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Otitis media    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Otitis media    | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Otosalpingitis  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Otosalpingitis  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Infections and infestations | Pneumonia       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

Table with columns for Patients, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include Infections and infestations (Pneumonia, Sinusitis, Urinary tract infection), Injury, poisoning and procedural complications, and Investigations.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -1         |  |             | (N=610)    |            |            |            | Placebo (N=309) |            |            |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                |  |      |        |                          |                      |        |        |                      |                      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |      |       |
|----------------|--|-------------|------------|------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|------------|---|--|------|--------|--------------------------|----------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|--------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| Investigations | >= 18 years                            | Patients    | with Event | with Event | with Event | with Event | with Event      | with Event | with Event | with Event | Odds Ratio                                    |  |      |        | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk        |                      |      |        | Relative Risk                  |                      |                      |                      |      |       |
|                |  |             |            |            |            |            |                 |            |            |            | OR  | 95% CI   | OR   | 95% CI | RD                       | 95% CI               | RD     | 95% CI | RR                   | 95% CI               | RR   | 95% CI | RR                             | 95% CI               |                      |                      |      |       |
| Investigations | >= 18 years                            | 534         | 87,5       | 15         | 2,8        | 268        | 86,7            | 7          | 2,6        | 1,08       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43   | 2,68 | 0,002  | Algorithm converged.     | -0,022               | 0,026  | 1,08   | Algorithm converged. | 0,44                 | 2,61 | 0,8720 | 0,93                           | Algorithm converged. | 0,38                 | 2,25                 |      |       |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased     | < 18 years  | 76         | 12,5       | 1          | 1,3        | 41              | 13,3       | 2          | 4,9        | 0,26  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,96   | -0,036                   | Algorithm converged. | -0,106 | 0,035  | 0,27                 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,89   | 0,2786                         | -                    | 3,71                 | Algorithm converged. | 0,35 | 39,67 |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased     | >= 18 years | 534        | 87,5       | 4          | 0,7        | 268             | 86,7       | 2          | 0,7        | 1,00  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 5,52   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,013 | 0,013  | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,19 | 5,45   | 0,9965                         | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,18                 | 5,40 |       |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased   | < 18 years  | 76         | 12,5       | 0          | 0,0        | 41              | 13,3       | 0          | 0,0        | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased   | >= 18 years | 534        | 87,5       | 1          | 0,2        | 268             | 86,7       | 0          | 0,0        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | < 18 years  | 76         | 12,5       | 0          | 0,0        | 41              | 13,3       | 0          | 0,0        | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | >= 18 years | 534        | 87,5       | 0          | 0,0        | 268             | 86,7       | 1          | 0,4        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | < 18 years  | 76         | 12,5       | 0          | 0,0        | 41              | 13,3       | 0          | 0,0        | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | >= 18 years | 534        | 87,5       | 0          | 0,0        | 268             | 86,7       | 1          | 0,4        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood creatinine increased             | < 18 years  | 76         | 12,5       | 0          | 0,0        | 41              | 13,3       | 0          | 0,0        | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood creatinine increased             | >= 18 years | 534        | 87,5       | 0          | 0,0        | 268             | 86,7       | 1          | 0,4        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood pressure increased               | < 18 years  | 76         | 12,5       | 0          | 0,0        | 41              | 13,3       | 0          | 0,0        | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood pressure increased               | >= 18 years | 534        | 87,5       | 1          | 0,2        | 268             | 86,7       | 0          | 0,0        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                |                                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |  |   |   |               |       |      |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |        |    |      |                      |                      |                      |    |    |
|----------------|-------------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|--|---|---|---------------|-------|------|--|--------------------------------|----------------------|----------------------|-------|--------|----|------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
|                |                                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |  |   |   | Relative Risk |       |      |  | Relative Risk                  |                      |                      |       |        |    |      |                      |                      |                      |    |    |
|                |                                     |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |       |                          |  |   |   |               |       |      |  |                                |                      |                      |       |        |    |      |                      |                      |                      |    |    |
| Investigations | Blood urine present                 | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |       |      |  |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present                 | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,12 | 0,000                    |  |   | Algorithm converged.  | -0,009        | 0,009 | 1,00 |  |                                | Algorithm converged. | 0,09                 | 11,02 | 0,9976 |    | 1,00 | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,94                |    |    |
| Investigations | C-reactive protein increased        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |   | NE  | NE            | NE    | NE   |  |                                | NE                   | NE                   | NE    | NE     |    | -    | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations | C-reactive protein increased        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,04  | -0,002                   |  |   | Algorithm converged.  | -0,010        | 0,006 | 0,50 |  |                                | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,99  | 0,6254 |    | 1,99 | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,73                |    |    |
| Investigations | Colour vision tests abnormal        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |   | NE  | NE            | NE    | NE   |  |                                | NE                   | NE                   | NE    | NE     |    | -    | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations | Colour vision tests abnormal        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |   | NE  | NE            | NE    | NE   |  |                                | NE                   | NE                   | NE    | NE     |    | -    | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.348124037 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Investigations | Glucose urine present               | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |   | NE  | NE            | NE    | NE   |  |                                | NE                   | NE                   | NE    | NE     |    | -    | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations | Glucose urine present               | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Investigations | Haemoglobin urine present           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |   | NE  | NE            | NE    | NE   |  |                                | NE                   | NE                   | NE    | NE     |    | -    | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Patient groups (N=610, Placebo N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various investigations like Hemoglobin urine present, Liver function test abnormal, etc.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                    |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |       |      |                      |      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|--------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|-------|------|----------------------|------|------|--------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                    |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |       |      | Relative Risk        |      |      |        | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders    | Hypoesthesia       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Nervous system disorders    | Parosmia           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Nervous system disorders    | Parosmia           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Psychiatric disorders       |                    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       |                    | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 1,0000               | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Nightmare          | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Nightmare          | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders |                    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 0,53                           | 0,03   | 8,76 | -0,011  | Algorithm converged.     | -0,065               | 0,042 | 0,54 | Algorithm converged. | 0,03 | 8,40 | 0,6595 | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|   |                 |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |      |                      |         |                      |                      |    |    |  |
|---|-----------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|------|----|--------|------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|--|
|   |                 |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                  |      |    |        |      |                      |         |                      |                      |    |    |  |
|   |                 |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      |      |       |                                |      |    |        |      |                      |         |                      |                      |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     |                 | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |      |                      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 |                                |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      | NE   | NE    | NE                             | NE   |    |        | -    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria      | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |      |                      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |      |                      | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 |                                |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      | NE   | NE    | NE                             | NE   |    |        | NE   | NE                   | NE      | NE                   |                      |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 15.421682344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               |                      |      | 0,00  | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 1,0000 |      |                      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 |                                |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      | NE   | NE    | NE                             | NE   |    |        | NE   | NE                   | NE      | NE                   |                      |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | < 18 years  | 76       | 12,5 | 3          | 3,9 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 1,64                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17 | 16,33 | 0,015                    | Algorithm converged. | -0,049  | 0,079 | 1,62          | Algorithm converged. | 0,17 | 15,07 | 0,6723                         |      |    | -      | 0,62 | Algorithm converged. | 0,07    | 5,75                 |                      |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                 | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |      |                      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |               |                      |      | NE    | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |      |                      | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -1  |                            |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |    |    |                          |    |    |    |               |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|----------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|--------------------------------|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                            |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |                                |    | Relative Risk |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|   |                            |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|   |                            |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|   |                            |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|   |                            |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 0,53                           |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|   |                            |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

Table with 23 columns and 14 rows. Columns include patient counts for treatment groups (N=610, Placebo N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows list adverse events like skin and subcutaneous tissue disorders, eczema, night sweats, rash, and urticaria across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|   |           |             |     | (N=610)  |   |            |     | Placebo (N=309) |   |            |  | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |   |                          |  |  |    |               |  |  |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |    |  |  |  |                      |  |  |  |    |  |  |  |    |  |  |  |
|---|-----------|-------------|-----|----------|---|------------|-----|-----------------|---|------------|--|--------------------------------|--|--|---|--------------------------|--|--|----|---------------|--|--|----------------------|--------------------------------|--|--|----|--|--|--|----------------------|--|--|--|----|--|--|--|----|--|--|--|
|   |           |             |     | Patients |   | with Event |     | Patients        |   | with Event |  | Odds Ratio                     |  |  |   | Absolute Risk Difference |  |  |    | Relative Risk |  |  |                      | Relative Risk                  |  |  |    |  |  |  |                      |  |  |  |    |  |  |  |    |  |  |  |
| Skin and<br>subcutaneous<br>tissue<br>disorders | Urticaria | >= 18 years | 534 | 87,5     | 2 | 0,4        | 268 | 86,7            | 0 | 0,0        | * Quasi-complete separation of data points detected. |                                |  |  | * WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.348124037 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |  |  | NE |               |  |  | Algorithm converged. |                                |  |  | NE |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | NE |  |  |  | NE |  |  |  |
|   |           |             |     |          |   |            |     |                 |   |            |  |                                |  |  |   |                          |  |  |    |               |  |  |                      |                                |  |  |    |  |  |  |                      |  |  |  |    |  |  |  |    |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                                      |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |                  |                      |              |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                      |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              | Interaction Test |                      |              | Relative Risk |                                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk    | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.863537434 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00             | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 3          | 1,2 | 0,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 1,61         | -0,010        | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,004        | 0,17             | Algorithm converged. | 0,02         | 1,61          | 0,1215                         |                               | 5,95          | Algorithm converged. | 0,62         | 56,94        |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE               | NE                   | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,07         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,011       | 0,007        | 0,50             | Algorithm converged. | 0,03         | 8,02          | 0,6275                         |                               | 1,98          | Algorithm converged. | 0,12         | 31,59        |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              | 0,00             | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00             | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647957 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00             | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE               | NE                   | NE           | NE            | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE               | NE                   | NE           | NE            | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00             | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                            |                      |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |        |                          |        |       |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------------|----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|--------|--------------------------|--------|-------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                            |                      |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |       |        | Absolute Risk Difference |        |       |      | Relative Risk        |      |                                |        | Relative Risk |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 2          | 1,9 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 1,04                           | 0,09   | 11,72 | 0,001  | Algorithm converged.     | -0,044 | 0,045 | 1,04 | Algorithm converged. | 0,10 | 11,20                          | 0,9752 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 12         | 2,4 | 255             | 82,5 | 7          | 2,7 | 0,86                           | 0,33   | 2,21  | -0,004 | Algorithm converged.     | -0,028 | 0,020 | 0,86 | Algorithm converged. | 0,34 | 2,17                           | 0,7553 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 1,01                           | 0,09   | 11,17 | 0,000  | Algorithm converged.     | -0,009 | 0,009 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,09 | 11,06                          | 0,9949 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Flatulence           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 4          | 0,8 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 1,01                           | 0,18   | 5,54  | 0,000  | Algorithm converged.     | -0,013 | 0,013 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,19 | 5,47                           | 0,9927 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -2   |                           |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |      |
|--|---------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|---------|----------------------|------|------|
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | < 20 years  | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                  |         |                      |      |      |
|  |                           |             | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE      | NE                   | NE   |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 1,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,64 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,012 | 1,51          | Algorithm converged. | 0,16 | 14,46 | 0,7198                         | 0,66    | Algorithm converged. | 0,07 | 6,33 |
| General disorders and administration site conditions |                           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE      | NE                   | NE   |      |
| General disorders and administration site conditions |                           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999                         | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE      | NE                   |      |      |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999                         | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE      | NE                   |      |      |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE      | NE                   |      |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Immune system disorders                              |                           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE      | NE                   |      |      |
| Immune system disorders                              |                           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Immune system disorders                              | Seasonal allergy          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                             | NE      | NE                   |      |      |
| Immune system disorders                              | Seasonal allergy          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                             | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                   |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
|-----------------------------|-------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|--------------------------------|----|----|----|----|------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|------|--|
|                             |                   |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                  |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
|                             |                   |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
| Infections and infestations |                   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 4          | 3,8 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
| Infections and infestations |                   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 13         | 2,6 | 255             | 82,5 | 13         | 5,1 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22 | 1,08 | -0,025                   | Algorithm converged. | -0,056 | 0,005 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,24 | 1,07 | 0,0748                         |    |    |    |    |      |                      | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,93  | 4,22 |  |
| Infections and infestations | Bronchitis        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
| Infections and infestations | Bronchitis        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 6          | 2,4 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 1,00 | -0,018                   | Algorithm converged. | -0,037 | 0,002 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,06 | 1,00 | 0,0499                         |    |    |    |    |      | 3,97                 | Algorithm converged. | 1,00                 | 15,74 |      |  |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE   |  |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE   |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                |    |    |    |    |      |                      |                      |                      |       |      |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 5          | 1,0 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 1,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24 | 6,55 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,012 | 0,016 | 1,26          | Algorithm converged. | 0,25 | 6,45 | 0,7816                         |    |    |    |    | 0,79 | Algorithm converged. | 0,16                 | 4,06                 |       |      |  |
| Infections and infestations | Oral herpes       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE   |  |
| Infections and infestations | Oral herpes       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,07 | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,011 | 0,007 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03 | 8,02 | 0,6275                         |    |    |    |    | 1,98 | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,59                |       |      |  |
| Infections and infestations | Otitis media      | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE   |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                         |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |                      |      |      |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|----------------------|--------------------------------|------|----|----------------------|------|------|----|----|----|
|                             |                         |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |                      | Relative Risk                  |      |    |                      |      |      |    |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otosalpingitis          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otosalpingitis          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999,99              |      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   |    |                      |      |      |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999,99              |      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   |    |                      |      |      |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinusitis               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 3          | 1,2 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 2,50  | -0,006                   | Algorithm converged. | -0,021 | 0,009 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,10 | 2,48                 | 0,3992                         | 1,98 |    | Algorithm converged. | 0,40 | 9,76 |    |    |    |
| Infections and infestations | Urinary tract infection | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Urinary tract infection | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999,99              |      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   |    |                      |      |      |    |    |    |
| Infections and infestations | Viral sinusitis         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Viral sinusitis         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|  |  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |       |
|--|--|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----|------|----------------------|------|-------|
|  |  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |                      | Relative Risk                  |    |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE |      |                      |      |       |
| Investigations                                 |  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 4          | 3,8 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | 1,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 5,86  | 0,001                    | Algorithm converged. | -0,061 | 0,064 | 1,04          | Algorithm converged. | 0,20                 | 5,49                 | 0,9646                         | -  | 0,96 | Algorithm converged. | 0,18 | 5,09  |
| Investigations                                 |  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 13         | 2,6 | 255             | 82,5 | 7          | 2,7 | 0,93                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37 | 2,37  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,026 | 0,023 | 0,94          | Algorithm converged. | 0,38                 | 2,32                 | 0,8861                         | -  | 1,07 | Algorithm converged. | 0,43 | 2,64  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 2          | 1,9 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,72  | -0,018                   | Algorithm converged. | -0,075 | 0,039 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,08                 | 3,59                 | 0,5062                         | -  | 1,93 | Algorithm converged. | 0,28 | 13,30 |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13 | 4,54  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,015 | 0,011 | 0,76          | Algorithm converged. | 0,13                 | 4,50                 | 0,7584                         | -  | 1,32 | Algorithm converged. | 0,22 | 7,87  |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased              | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased              | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   |       |
| Investigations                                 | Blood bilirubin unconjugated increased | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                |  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |        |    |
|----------------|--|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------|-------|--------|--------------------------|--------|----|--------|---------------|--------|----|--------|--------------------------------|--------|----|--------|----|
|                |  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |        |       |        | Absolute Risk Difference |        |    |        | Relative Risk |        |    |        | Relative Risk                  |        |    |        |    |
| Investigations | Event                                  | Age         | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI | OR    | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR | 95% CI | OR            | 95% CI | OR | 95% CI | OR                             | 95% CI | OR | 95% CI |    |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | Blood creatinine increased             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE     | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                             | NE     | NE | NE     | NE |
| Investigations | Blood creatinine increased             | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | Blood pressure increased               | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE     | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                             | NE     | NE | NE     | NE |
| Investigations | Blood pressure increased               | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | Blood urine present                    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | Blood urine present                    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 1,01                           | 0,09   | 11,17 | 0,000  |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | C-reactive protein increased           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE     | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                             | NE     | NE | NE     | NE |
| Investigations | C-reactive protein increased           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | 0,03   | 8,07  | -0,002 |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | Colour vision tests abnormal           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE     | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                             | NE     | NE | NE     | NE |
| Investigations | Colour vision tests abnormal           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 2          | 1,9 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE     | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                             | NE     | NE | NE     | NE |
| Investigations | Glucose urine present                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE     | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                             | NE     | NE | NE     | NE |
| Investigations | Glucose urine present                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |        |       |        |                          |        |    |        |               |        |    |        |                                |        |    |        |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with 23 columns and 28 rows. Columns include: Age -2, (N=610) Patients with Event, Placebo (N=309) Patients with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows list various medical conditions and age groups with associated data points.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |                            |             |  | (N=610)  |            |   |     | Placebo (N=309) |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |  |  |  |               |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |               |       |                      |                      |                      |                      |        |                      |                      |      |      |
|---|----------------------------|-------------|--|----------|------------|---|-----|-----------------|------------|---|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--------------------------------|----------------------|---------------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|----------------------|----------------------|------|------|
|   |                            |             |  | Patients | with Event |   |     | Patients        | with Event |   |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |                                |                      | Relative Risk |       |                      |                      |                      |                      |        |                      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | >= 20 years |  | 506      | 83,0       | 0 | 0,0 | 255             | 82,5       | 1 | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  |               |  | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999               | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |                      |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        |                            | < 20 years  |  | 104      | 17,0       | 1 | 1,0 | 54              | 17,5       | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  |               |  | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                   | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                   |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        |                            | >= 20 years |  | 506      | 83,0       | 5 | 1,0 | 255             | 82,5       | 3 | 1,2 | 0,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 3,54 | -0,002                   |  |  |  |               |  | Algorithm converged.           | -0,018               | 0,014         | 0,84  | Algorithm converged. | 0,20                 | 3,49                 | 0,8102               | 1,19   | Algorithm converged. | 0,29                 | 4,94 |      |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | < 20 years  |  | 104      | 17,0       | 0 | 0,0 | 54              | 17,5       | 0 | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  |               |  | NE                             | NE                   | NE            | NE    | -                    | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |                      |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | >= 20 years |  | 506      | 83,0       | 3 | 0,6 | 255             | 82,5       | 3 | 1,2 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 2,50 | -0,006                   |  |  |  |               |  |                                | Algorithm converged. | -0,021        | 0,009 | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,10                 | 2,48                 | 0,3992 | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,40 | 9,76 |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | < 20 years  |  | 104      | 17,0       | 1 | 1,0 | 54              | 17,5       | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  |               |  | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                   | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                   |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | >= 20 years |  | 506      | 83,0       | 1 | 0,2 | 255             | 82,5       | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  |               |  | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                   |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                   |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        | Hypoesthesia               | < 20 years  |  | 104      | 17,0       | 0 | 0,0 | 54              | 17,5       | 0 | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  |               |  | NE                             | NE                   | NE            | NE    | -                    | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |                      |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        | Hypoesthesia               | >= 20 years |  | 506      | 83,0       | 1 | 0,2 | 255             | 82,5       | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  |               |  | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                   |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                   |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        | Parosmia                   | < 20 years  |  | 104      | 17,0       | 1 | 1,0 | 54              | 17,5       | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  |               |  | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                   | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                   |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        | Parosmia                   | >= 20 years |  | 506      | 83,0       | 0 | 0,0 | 255             | 82,5       | 0 | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  |               |  | NE                             | NE                   | NE            | NE    |                      | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |                      |                      |      |      |
| Psychiatric disorders                           |                            | < 20 years  |  | 104      | 17,0       | 0 | 0,0 | 54              | 17,5       | 2 | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  |               |  | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999               | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |                      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                    |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |    |   |        |               |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |               |      |        |    |         |                      |                      |       |    |
|-----------------------------|--------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----|---|--------|---------------|------|--------------------------------|----------------------|---------------|------|--------|----|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                             |                    |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |    |   |        | Relative Risk |      |                                |                      | Relative Risk |      |        |    |         |                      |                      |       |    |
| Psychiatric disorders       |                    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE | NE      | NE                   |                      |       |    |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |        |               |      |                                | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE | NE      | NE                   |                      |       |    |
| Psychiatric disorders       | Nightmare          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.863537423 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               |      |                                | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Psychiatric disorders       | Nightmare          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE | NE      | NE                   |                      |       |    |
| Renal and urinary disorders |                    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39 | -0,009                   |    | Algorithm converged.  | -0,049 | 0,032         | 0,52 |                                | Algorithm converged. | 0,03          | 8,14 | 0,6407 | -  | 1,93    | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,19 |    |
| Renal and urinary disorders |                    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Renal and urinary disorders | Haematuria         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                             | NE                   | NE            | NE   | -      | NE | NE      | NE                   | NE                   |       |    |
| Renal and urinary disorders | Haematuria         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Renal and urinary disorders | Haemoglobinuria    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               |      | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     | NE | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Renal and urinary disorders | Haemoglobinuria    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE | NE      | NE                   |                      |       |    |
| Renal and urinary disorders | Pollakiuria        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               |      |                                | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |                            |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |                      |        |       |   |                      |                      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |                      |       |    |    |    |    |    |
|---|----------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|----|------|----------------------|----------------------|-------|----|----|----|----|----|
|   |                            |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk   |                      |                      |       | Relative Risk                  |    |      |                      |                      |       |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria                | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 3          | 2,9 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 1,57                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 15,51 | 0,010                    | Algorithm converged. | -0,038 | 0,059 | 1,56  | Algorithm converged. | 0,17                 | 14,62 | 0,6981                         | -  | 0,64 | Algorithm converged. | 0,07                 | 6,03  |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 13.877655068 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,049 | 0,032 | 0,52  | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,14  | 0,6407                         | -  | 1,93 | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,19 |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

Table with columns for Patients (N=610), Placebo (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows list various adverse events like Respiratory disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders, etc., with subgroups for age and severity.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                                      |                       |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |  |              |              |               |               |              |   |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |                      |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
|--------------------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|--|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|---|-------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|--|---------|--|----------------------|------|-------|
|                                      |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference                           |              |              |               | Relative Risk |              |   |                               | Relative Risk                  |              |              |                      |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk                                      | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)  | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL |                      |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              | NE   |              |              | NE            |               |              | NE  |                               | -                              | NE           |              | NE                   |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 5          | 2,2 | 0,10                           |              |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01         | 0,85         | -0,020        |               |              | Algorithm converged.  | -0,040                        | 0,000                          | 0,10         |              | Algorithm converged. | 0,01 | 0,85 | 0,0352 |  | 9,98    |  | Algorithm converged. | 1,17 | 84,89 |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              | NE   |              |              | NE            |               |              | NE  |                               | -                              | NE           |              | NE                   |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |              |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,03         | -0,002        |               |              | Algorithm converged.  | -0,012                        | 0,008                          | 0,50         |              | Algorithm converged. | 0,03 | 7,97 | 0,6246 |  | 2,00    |  | Algorithm converged. | 0,13 | 31,76 |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              | NE   |              |              | NE            |               |              | NE  |                               | -                              | NE           |              | NE                   |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 3          | 1,3 | *                              |              |              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               |               |              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                               |                                | 0,00         |              | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 |  | >999.99 |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              | NE   |              |              | NE            |               |              | NE  |                               | -                              | NE           |              | NE                   |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              |              |              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               |               |              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                               |                                | 0,00         |              | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 |  | >999.99 |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              | NE   |              |              | NE            |               |              | NE  |                               | -                              | NE           |              | NE                   |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              |              |              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               |               |              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                               |                                | 0,00         |              | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 |  | >999.99 |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              | NE   |              |              | NE            |               |              | NE  |                               | -                              | NE           |              | NE                   |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               |               |              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                               |                                | NE           |              | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |  | NE      |  | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Ear and labyrinth disorders          | Ear pain              | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              | NE   |              |              | NE            |               |              | NE  |                               | -                              | NE           |              | NE                   |      |      |        |  |         |  |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                         |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|--------------------------------|--------|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                         |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                  |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Eye disorders               |                         | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Eye disorders               |                         | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders  |                         | <= 11 | 163      | 26,7 | 8          | 4,9 | 85              | 27,5 | 2          | 2,4 | 2,14                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44 | 10,32 | 0,026                    | Algorithm converged. | -0,021 | 0,072 | 2,09          | Algorithm converged. | 0,45 | 9,61 | 0,3454                         | 0,3112 | 0,48 | Algorithm converged. | 0,10 | 2,21 |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders  |                         | >= 12 | 447      | 73,3 | 16         | 3,6 | 224             | 72,5 | 9          | 4,0 | 0,89                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 2,04  | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,035 | 0,027 | 0,89          | Algorithm converged. | 0,40 | 1,98 | 0,7773                         |        | 1,12 | Algorithm converged. | 0,50 | 2,50 |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | >= 12 | 447      | 73,3 | 3          | 0,7 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Constipation            | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders  | Constipation            | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |               | (N=610)  |     |            |    | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                     |        |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |   |      |                      |                      |       |       |
|--|---------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|---|--|--------|-------|--------|--------------------------|--|--------|--------|---------------|--------|----------------------|--------|--------------------------------|--------|---|------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|  |               | Patients |     | with Event |    | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio   |        |       |        | Absolute Risk Difference |  |        |        | Relative Risk |        |                      |        | Relative Risk                  |        |   |      |                      |                      |       |       |
| System Organ Class                                   | Adverse Event | n        | %   | n          | %  | n               | %   | n          | % | OR   | 95% CI | OR    | 95% CI | OR                       | 95% CI   | OR     | 95% CI | OR            | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR                             | 95% CI |   |      |                      |                      |       |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Diarrhoea     | <= 11    | 163 | 26,7       | 4  | 2,5             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2  | 2,11   |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23   | 19,21 | 0,013  |                          | Algorithm converged.   | -0,020 | 0,046  | 2,09          |        | Algorithm converged. | 0,24   | 18,37                          | 0,5078 | - | 0,48 | Algorithm converged. | 0,05                 | 4,22  |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Diarrhoea     | >= 12    | 447 | 73,3       | 10 | 2,2             | 224 | 72,5       | 7 | 3,1  | 0,71   |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27   | 1,89  | -0,009 |                          | Algorithm converged.   | -0,035 | 0,018  | 0,72          |        | Algorithm converged. | 0,28   | 1,86                           | 0,4916 |   | 1,40 | Algorithm converged. | 0,54                 | 3,62  |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Faeces soft   | <= 11    | 163 | 26,7       | 1  | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0  | *      |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |        | NE            |        | Algorithm converged. | NE     | NE                             | NE     |   | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Faeces soft   | >= 12    | 447 | 73,3       | 1  | 0,2             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4  | 0,50   |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03   | 8,03  | -0,002 |                          | Algorithm converged.   | -0,012 | 0,008  | 0,50          |        | Algorithm converged. | 0,03   | 7,97                           | 0,6246 |   | 2,00 | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,76 |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Flatulence    | <= 11    | 163 | 26,7       | 0  | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0  | NE     |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | NE   | NE     | NE    | NE     |                          | NE   | NE     | NE     | NE            |        | NE                   | NE     | NE                             |        | - | NE   | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Flatulence    | >= 12    | 447 | 73,3       | 1  | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0  | *      |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        | *                        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.  |        |        | NE            |        | Algorithm converged. | NE     | NE                             | NE     |   |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea        | <= 11    | 163 | 26,7       | 2  | 1,2             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2  | 1,04   |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09   | 11,68 | 0,001  |                          | Algorithm converged.   | -0,028 | 0,029  | 1,04          |        | Algorithm converged. | 0,10   | 11,34                          | 0,9724 |   | -    | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,09  | 10,42 |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea        | >= 12    | 447 | 73,3       | 2  | 0,4             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4  | 1,00   |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09   | 11,11 | 0,000  |                          | Algorithm converged.   | -0,011 | 0,011  | 1,00          |        | Algorithm converged. | 0,09   | 10,99                          | 0,9985 |   |      | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,09  | 10,94 |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis    | <= 11    | 163 | 26,7       | 0  | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0  | NE     |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | NE   | NE     | NE    | NE     |                          | NE   | NE     | NE     | NE            |        | NE                   | NE     | NE                             |        | - | NE   | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis    | >= 12    | 447 | 73,3       | 1  | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0  | *      |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |        | NE            |        | Algorithm converged. | NE     | NE                             | NE     |   |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting      | <= 11    | 163 | 26,7       | 1  | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0  | *      |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |        | NE            |        | Algorithm converged. | NE     | NE                             | NE     |   | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting      | >= 12    | 447 | 73,3       | 2  | 0,4             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4  | 1,00   |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09   | 11,11 | 0,000  |                          | Algorithm converged.   | -0,011 | 0,011  | 1,00          |        | Algorithm converged. | 0,09   | 10,99                          | 0,9985 |   |      | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,09  | 10,94 |
| General disorders and administration site conditions |               | <= 11    | 163 | 26,7       | 0  | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0  | NE     |       |        |                          |  |        |        |               |        |                      |        |                                |        |   |      |                      |                      |       |       |
|  |               |          |     |            |    |                 |     |            |   | NE   | NE     | NE    | NE     |                          | NE   | NE     | NE     | NE            |        | NE                   | NE     | NE                             |        | - | NE   | NE                   | NE                   | NE    |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                           | Composite symptom score at baseline |            |          |            |                 |     |      |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |                          |      |        |    |                      |                      |       |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |                      |      |      |        |
|--|---------------------------|-------------------------------------|------------|----------|------------|-----------------|-----|------|---|--------------------------------|------|--|--------------------------|------|--------|----|----------------------|----------------------|-------|------|--------------------------------|----|---------|----------------------|----------------------|------|------|--------|
|  |                           | (N=610)                             |            |          |            | Placebo (N=309) |     |      |   | Odds Ratio                     |      |  | Absolute Risk Difference |      |        |    | Relative Risk        |                      |       |      | Relative Risk                  |    |         |                      |                      |      |      |        |
|  |                           | Patients                            | with Event | Patients | with Event |                 |     |      |   |                                |      |  |                          |      |        |    |                      |                      |       |      |                                |    |         |                      |                      |      |      |        |
| General disorders and administration site conditions |                           | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0             | 224 | 72,5 | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999                         |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |        |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                             | NE | NE      | -                    | NE                   | NE   | NE   | NE     |
| General disorders and administration site conditions | Chest discomfort          | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0             | 224 | 72,5 | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999                         |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |        |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                             | NE | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE   |        |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 12                               | 447        | 73,3     | 1          | 0,2             | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |        |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                             | NE | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE   |        |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | >= 12                               | 447        | 73,3     | 1          | 0,2             | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |        |
| Immune system disorders                              |                           | <= 11                               | 163        | 26,7     | 1          | 0,6             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             | NE | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |        |
| Immune system disorders                              |                           | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0             | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                             | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |        |
| Immune system disorders                              | Seasonal allergy          | <= 11                               | 163        | 26,7     | 1          | 0,6             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                             | NE | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |        |
| Immune system disorders                              | Seasonal allergy          | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0             | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                             | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |        |
| Infections and infestations                          |                           | <= 11                               | 163        | 26,7     | 5          | 3,1             | 85  | 27,5 | 4 | 4,7                            | 0,64 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 2,45 | -0,016 |    | Algorithm converged. | -0,069               | 0,036 | 0,65 |                                |    |         |                      | Algorithm converged. | 0,18 | 2,36 | 0,5150 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                   | Composite symptom score at baseline |            |          |            |     |                 |            |          |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                     |      |        |                      |  |                          |       |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |      |                      |               |       |  |  |
|-----------------------------|-------------------|-------------------------------------|------------|----------|------------|-----|-----------------|------------|----------|------------|---|--|------|--------|----------------------|--|--------------------------|-------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|------|----------------------|---------------|-------|--|--|
|                             |                   | (N=610)                             |            |          |            |     | Placebo (N=309) |            |          |            |   | Odds Ratio   |      |        |                      |  | Absolute Risk Difference |       |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |    |      |                      | Relative Risk |       |  |  |
|                             |                   | Patients                            | with Event | Patients | with Event |     | Patients        | with Event | Patients | with Event |   |  |      |        |                      |  |                          |       |                      |                      |      |                                |        |    |      |                      |               |       |  |  |
| Infections and infestations | >= 12             | 447                                 | 73,3       | 12       | 2,7        | 224 | 72,5            | 9          | 4,0      | 0,66       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27   | 1,59 | -0,013 | Algorithm converged. | -0,043   | 0,016                    | 0,67  | Algorithm converged. | 0,29                 | 1,56 | 0,3521                         |        |    | 1,50 | Algorithm converged. | 0,64          | 3,50  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis        | <= 11                               | 163        | 26,7     | 2          | 1,2 | 85              | 27,5       | 3        | 3,5        | 0,34  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 2,07   | -0,023               | Algorithm converged.   | -0,066                   | 0,020 | 0,35                 | Algorithm converged. | 0,06 | 2,04                           | 0,2420 | -  | 2,88 | Algorithm converged. | 0,49          | 16,89 |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis        | >= 12                               | 447        | 73,3     | 2          | 0,4 | 224             | 72,5       | 3        | 1,3        | 0,33  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 2,00   | -0,009               | Algorithm converged.   | -0,025                   | 0,007 | 0,33                 | Algorithm converged. | 0,06 | 1,98                           | 0,2279 |    | 2,99 | Algorithm converged. | 0,50          | 17,79 |  |  |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis | <= 11                               | 163        | 26,7     | 1          | 0,6 | 85              | 27,5       | 0        | 0,0        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                          |       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | -  | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Chronic sinusitis | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0 | 224             | 72,5       | 0        | 0,0        | NE  |  | NE   | NE     | NE                   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE   | NE                   | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex    | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0 | 85              | 27,5       | 0        | 0,0        | NE  |  | NE   | NE     | NE                   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE | NE   | NE                   | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex    | >= 12                               | 447        | 73,3     | 1          | 0,2 | 224             | 72,5       | 0        | 0,0        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis   | <= 11                               | 163        | 26,7     | 3          | 1,8 | 85              | 27,5       | 0        | 0,0        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                          |       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | -  | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis   | >= 12                               | 447        | 73,3     | 3          | 0,7 | 224             | 72,5       | 2        | 0,9        | 0,75  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12 | 4,52   | -0,002               | Algorithm converged.   | -0,017                   | 0,012 | 0,75                 | Algorithm converged. | 0,13 | 4,47                           | 0,7536 |    | 1,33 | Algorithm converged. | 0,22          | 7,90  |  |  |
| Infections and infestations | Oral herpes       | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0 | 85              | 27,5       | 0        | 0,0        | NE  |  | NE   | NE     | NE                   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE | NE   | NE                   | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Oral herpes       | >= 12                               | 447        | 73,3     | 1          | 0,2 | 224             | 72,5       | 1        | 0,4        | 0,50  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,03   | -0,002               | Algorithm converged.   | -0,012                   | 0,008 | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,03 | 7,97                           | 0,6246 |    | 2,00 | Algorithm converged. | 0,13          | 31,76 |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media      | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0 | 85              | 27,5       | 0        | 0,0        | NE  |  | NE   | NE     | NE                   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE | NE   | NE                   | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media      | >= 12                               | 447        | 73,3     | 1          | 0,2 | 224             | 72,5       | 0        | 0,0        | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    |  |  |
| Infections and infestations | Otosalginitis     | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0 | 85              | 27,5       | 0        | 0,0        | NE  |  | NE   | NE     | NE                   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | -      | NE | NE   | NE                   | NE            | NE    |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|              |                         | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |            |                 |            | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |                          |        |                      |        |               |        |         |                      |      |      |
|--------------|-------------------------|--------------------------------|------------|-----------------|------------|--------------------------------|--------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|--------|---------|----------------------|------|------|
|              |                         | (N=610)                        |            | Placebo (N=309) |            | Relative Risk                  |        |                          |        | Relative Risk        |        |               |        |         |                      |      |      |
|              |                         | Patients                       | with Event | Patients        | with Event | Odds Ratio                     |        | Absolute Risk Difference |        | Relative Risk        |        | Relative Risk |        |         |                      |      |      |
| Infestations | Patients                | n                              | %          | n               | %          | OR                             | 95% CI | ARD                      | 95% CI | RR                   | 95% CI | RR            | 95% CI |         |                      |      |      |
| Infestations | Otosalpingitis          | >= 12                          | 447, 73,3  | 0, 0,0          | 224, 72,5  | 1, 0,4                         | *      | 0,00                     | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Infestations | Pharyngitis             | <= 11                          | 163, 26,7  | 0, 0,0          | 85, 27,5   | 0, 0,0                         | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | -       | NE                   | NE   | NE   |
| Infestations | Pharyngitis             | >= 12                          | 447, 73,3  | 1, 0,2          | 224, 72,5  | 0, 0,0                         | *      | NE                       | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infestations | Pneumonia               | <= 11                          | 163, 26,7  | 0, 0,0          | 85, 27,5   | 1, 1,2                         | *      | 0,00                     | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Infestations | Pneumonia               | >= 12                          | 447, 73,3  | 0, 0,0          | 224, 72,5  | 1, 0,4                         | *      | 0,00                     | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Infestations | Sinusitis               | <= 11                          | 163, 26,7  | 0, 0,0          | 85, 27,5   | 0, 0,0                         | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | -       | NE                   | NE   | NE   |
| Infestations | Sinusitis               | >= 12                          | 447, 73,3  | 4, 0,9          | 224, 72,5  | 3, 1,3                         | 0,67   | 0,15                     | 3,00   | -0,004               | 0,67   | 0,15          | 2,96   | 0,5954  | 1,50                 | 0,34 | 6,63 |
| Infestations | Urinary tract infection | <= 11                          | 163, 26,7  | 0, 0,0          | 85, 27,5   | 0, 0,0                         | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | -       | NE                   | NE   | NE   |
| Infestations | Urinary tract infection | >= 12                          | 447, 73,3  | 0, 0,0          | 224, 72,5  | 1, 0,4                         | *      | 0,00                     | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Infestations | Viral sinusitis         | <= 11                          | 163, 26,7  | 0, 0,0          | 85, 27,5   | 0, 0,0                         | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | -       | NE                   | NE   | NE   |
| Infestations | Viral sinusitis         | >= 12                          | 447, 73,3  | 1, 0,2          | 224, 72,5  | 0, 0,0                         | *      | NE                       | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                                      | Composite symptom score at baseline |     |            |    |     |                 |      |            |     |      | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                     |      |       |        |  |                          |  |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |                      |      |               |        |  |  |  |  |  |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|-----|------------|----|-----|-----------------|------|------------|-----|------|--|------|-------|--------|--|--------------------------|--|--|--|--|--------------------------------|--|--|----------------------|------|---------------|--------|--|--|--|--|--|
|  |                                      | (N=610)                             |     |            |    |     | Placebo (N=309) |      |            |     |      | Odds Ratio   |      |       |        |  | Absolute Risk Difference |  |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |                      |      | Relative Risk |        |  |  |  |  |  |
|  |                                      | Patients                            |     | with Event |    |     | Patients        |      | with Event |     |      |  |      |       |        |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  |                      |      |               |        |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                      | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0  | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |        |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  |                      |      |               |        |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                      | >= 12                               | 447 | 73,3       | 1  | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                  | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0  | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |        |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  |                      |      |               |        |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                  | >= 12                               | 447 | 73,3       | 1  | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     |  |  |  |  |  |
| Investigations                                 |                                      | <= 11                               | 163 | 26,7       | 4  | 2,5 | 85              | 27,5 | 3          | 3,5 | 0,69 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 3,15  | -0,011 |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,16 | 3,04          | 0,6289 |  |  |  |  |  |
| Investigations                                 |                                      | >= 12                               | 447 | 73,3       | 13 | 2,9 | 224             | 72,5 | 6          | 2,7 | 1,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41 | 2,90  | 0,002  |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,42 | 2,82          | 0,8658 |  |  |  |  |  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0  | 0,0 | 85              | 27,5 | 3          | 3,5 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |        |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 |  |  |  |  |  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 12                               | 447 | 73,3       | 5  | 1,1 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 2,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 21,72 | 0,007  |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,29 | 21,32         | 0,4004 |  |  |  |  |  |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | <= 11                               | 163 | 26,7       | 0  | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   |  |      |       |        |  |                          |  |  |  |  |                                |  |  |                      |      |               |        |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                |  |       | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |            |                 |            | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                          |     |                                |  |   |       |                      |                      |        |        |         |                      |                      |       |        |
|----------------|--|-------|--------------------------------|------------|-----------------|------------|--------------------------------|------|--------------------------|-----|--------------------------------|--|---|-------|----------------------|----------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|--------|
|                |  |       | (N=610)                        |            | Placebo (N=309) |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |                          |     | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |   |       |                      |                      |        |        |         |                      |                      |       |        |
|                |  |       | Patients                       |            | Patients        |            | Odds Ratio                     |      | Absolute Risk Difference |     | Relative Risk                  |  |   |       | Relative Risk        |                      |        |        |         |                      |                      |       |        |
|                |  |       |                                | with Event |                 | with Event |                                |      |                          |     |                                |  |   |       |                      |                      |        |        |         |                      |                      |       |        |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased   | >= 12 | 447                            | 73,3       | 1               | 0,2        | 224                            | 72,5 | 0                        | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE     |
| Investigations | Blood bilirubin increased              | >= 12 | 447                            | 73,3       | 0               | 0,0        | 224                            | 72,5 | 1                        | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |        |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |        |
| Investigations | Blood bilirubin unconjugated increased | >= 12 | 447                            | 73,3       | 0               | 0,0        | 224                            | 72,5 | 1                        | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |        |
| Investigations | Blood creatinine increased             | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |        |
| Investigations | Blood creatinine increased             | >= 12 | 447                            | 73,3       | 0               | 0,0        | 224                            | 72,5 | 1                        | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |        |
| Investigations | Blood pressure increased               | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |        |
| Investigations | Blood pressure increased               | >= 12 | 447                            | 73,3       | 0               | 0,0        | 224                            | 72,5 | 1                        | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |        |
| Investigations | Blood pressure increased               | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |        |
| Investigations | Blood pressure increased               | >= 12 | 447                            | 73,3       | 1               | 0,2        | 224                            | 72,5 | 0                        | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724628 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     |
| Investigations | Blood urine present                    | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |        |
| Investigations | Blood urine present                    | >= 12 | 447                            | 73,3       | 3               | 0,7        | 224                            | 72,5 | 1                        | 0,4 | 1,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16  | 14,57 | 0,002                | Algorithm converged. | -0,009 | 0,014  | 1,50    | Algorithm converged. | 0,16                 | 14,37 | 0,7234 |
| Investigations | C-reactive protein increased           | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |        |
| Investigations | C-reactive protein increased           | >= 12 | 447                            | 73,3       | 1               | 0,2        | 224                            | 72,5 | 1                        | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03  | 8,03  | -0,002               | Algorithm converged. | -0,012 | 0,008  | 0,50    | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,97  | 0,6246 |
| Investigations | Colour vision tests abnormal           | <= 11 | 163                            | 26,7       | 0               | 0,0        | 85                             | 27,5 | 0                        | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Composite symptom score at baseline |                                     |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |                          |        |    |        |               |         |         |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|--------|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|--------|----|--------|---------------|---------|---------|---------|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Investigations                      | Description                         | N     | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |        | Odds Ratio                     |  |    |   | Absolute Risk Difference |        |    |        | Relative Risk |         |         |         | Relative Risk                  |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|                                     |                                     |       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | OR         | 95% CI | OR                             | 95% CI   | OR | 95% CI  | OR                       | 95% CI | OR | 95% CI | OR            | 95% CI  | OR      | 95% CI  |                                |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| Investigations                      | Colour vision tests abnormal        | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |         |
| Investigations                      | Gamma-glutamyltransferase increased | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |         |
| Investigations                      | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |
| Investigations                      | Glucose urine present               | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |
| Investigations                      | Glucose urine present               | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |
| Investigations                      | Haemoglobin urine present           | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |
| Investigations                      | Haemoglobin urine present           | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |
| Investigations                      | Liver function test abnormal        | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |
| Investigations                      | Liver function test abnormal        | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99       | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99                        | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 |
| Investigations                      | Protein urine present               | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE      | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |
| Investigations                      | Protein urine present               | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99       | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99                        | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                            |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |        |                          |        |   |      |                      |      |       |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |                      |        |      |         |                      |    |    |    |      |    |
|---|----------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|--------|--------------------------|--------|---|------|----------------------|------|-------|----------------------|--------------------------------|------|----------------------|------|----------------------|--------|------|---------|----------------------|----|----|----|------|----|
|   |                            |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |       |        | Absolute Risk Difference |        |   |      | Relative Risk        |      |       |                      | Relative Risk                  |      |                      |      |                      |        |      |         |                      |    |    |    |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Muscle spasms              | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          | *      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |      |                      |      | NE    | Algorithm converged. |                                |      |                      | NE   | Algorithm converged. |        |      |         | NE                   | NE | NE | NE |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386637 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      | 0,00  | Algorithm converged. |                                |      |                      | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -    | >999.99 | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE   | NE      | NE                   |    |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        |                            | <= 11 | 163      | 26,7 | 3          | 1,8 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | 1,57                           | 0,16   | 15,38 | 0,007  | Algorithm converged.     | -0,024 | 0,037   | 1,56 | Algorithm converged. | 0,17 | 14,81 | 0,6964               | -                              | 0,64 | Algorithm converged. |      |                      |        | 0,07 | 6,05    |                      |    |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        |                            | >= 12 | 447      | 73,3 | 3          | 0,7 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | 0,75                           | 0,12   | 4,52  | -0,002 | Algorithm converged.     | -0,017 | 0,012   | 0,75 | Algorithm converged. | 0,13 | 4,47  | 0,7536               |                                | 1,33 | Algorithm converged. |      |                      |        | 0,22 | 7,90    |                      |    |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | <= 11 | 163      | 26,7 | 2          | 1,2 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | 1,04                           | 0,09   | 11,68 | 0,001  | Algorithm converged.     | -0,028 | 0,029   | 1,04 | Algorithm converged. | 0,10 | 11,34 | 0,9724               | -                              | 0,96 | Algorithm converged. |      |                      |        | 0,09 | 10,42   |                      |    |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | 0,25                           | 0,02   | 2,76  | -0,007 | Algorithm converged.     | -0,020 | 0,006   | 0,25 | Algorithm converged. | 0,02 | 2,75  | 0,2574               |                                | 3,99 | Algorithm converged. |      |                      |        | 0,36 | 43,78   |                      |    |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE   | NE      |                      |    |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      | NE    | Algorithm converged. |                                |      |                      | NE   | Algorithm converged. |        |      |         | NE                   | NE |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        | Hypoaesthesia              | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |       |        |                          | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |                      |      | NE    | Algorithm converged. |                                |      |                      | NE   | Algorithm converged. |        |      |         | NE                   | NE |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        | Hypoaesthesia              | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE   | NE      |                      |    |    |    |      |    |
| Nervous system disorders                        | Parosmia                   | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                   | NE                             | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE   | NE      |                      |    |    |    |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_sec.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_se\_sec\_sq\_AEGL\_SEAC.ris  
 02JUN2020 12:29

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                    |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |  |                          |                      |        |       |               |                      |      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |         |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|--------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|--------------------------------|----|----|---------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                    |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |  | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                  |    |    |         |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders    | Parosmia           | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.  |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Psychiatric disorders       |                    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       |                    | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                         |    |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       | Abnormal behaviour | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                         |    |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Psychiatric disorders       | Nightmare          | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       | Nightmare          | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                         |    |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders |                    | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |                    | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,03   | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,012 | 0,008 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03 | 7,97 | 0,6246                         |    |    | 2,00    | Algorithm converged. | 0,13 | 31,76 |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders | Haematuria         | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders | Haematuria         | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders | Haemoglobinuria    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Haemoglobinuria    | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                             | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                        | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |    |   |      |                      |      |               |        |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|----|--|----|---|------|----------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                        | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |    |  |    | Absolute Risk Difference  |      |                      |      | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -  | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic      | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic      | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing               | <= 11    | 163 | 26,7       | 2 | 1,2             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.3684736374 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing               | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                        | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                        | >= 12    | 447 | 73,3       | 4 | 0,9             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema                 | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |              |       | (N=610)  |            |          |            | Placebo (N=309) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |               |                      |    |    |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |
|--|--------------|-------|----------|------------|----------|------------|-----------------|------|---|-----|--------------------------------|--|----|---|---------------|----------------------|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|
|  |              |       | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio      |      |   |     | Absolute Risk Difference       |  |    |   | Relative Risk |                      |    |    | Relative Risk |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema       | >= 12 | 447      | 73,3       | 1        | 0,2        | 224             | 72,5 | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE            | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats | <= 11 | 163      | 26,7       | 1        | 0,6        | 85              | 27,5 | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE            | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | -  | NE | Algorithm converged.           | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats | >= 12 | 447      | 73,3       | 0        | 0,0        | 224             | 72,5 | 0 | 0,0 | NE                             |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | <= 11 | 163      | 26,7       | 0        | 0,0        | 85              | 27,5 | 0 | 0,0 | NE                             |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE | NE | NE            | NE | -  | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | >= 12 | 447      | 73,3       | 1        | 0,2        | 224             | 72,5 | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE            | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | <= 11 | 163      | 26,7       | 0        | 0,0        | 85              | 27,5 | 0 | 0,0 | NE                             |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE | NE | NE            | NE | -  | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | >= 12 | 447      | 73,3       | 2        | 0,4        | 224             | 72,5 | 0 | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.480413924 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE            | Algorithm converged. | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                    |                       |                   | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |              |                      |   |                    |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |                      |                      |      |       |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|--------------|----------------------|---|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |              |                      | Relative Risk   |                    |                      |                      | Relative Risk                  |                               |               |                    |                      |                      |      |       |
|                                      |                       |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 3          | 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999                        | -             | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 2,78                     | -0,012       | Algorithm converged. | -0,034  | 0,011              | 0,25                 | Algorithm converged. | 0,02                           | 2,76                          | 0,2598        |                    | 3,95                 | Algorithm converged. | 0,36 | 43,19 |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE           | NE                   | NE  | NE                 | NE                   | NE                   | NE                             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,12                     | -0,004       | Algorithm converged. | -0,021  | 0,013              | 0,51                 | Algorithm converged. | 0,03                           | 8,02                          | 0,6289        |                    | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 3          | 1,7 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999                        | -             | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Leukopenia            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE           | NE                   | NE  | NE                 | NE                   | NE                   | NE                             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE           | NE                   | NE  | NE                 | NE                   | NE                   | NE                             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphadenopathy       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999                        |               | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999                        | -             | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE           | NE                   | NE  | NE                 | NE                   | NE                   | NE                             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Ear and labyrinth disorders          |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE           | NE                   | NE  | NE                 | NE                   | NE                   | NE                             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                         |                   | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |      |   |        |                      |    |      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |      |                      |                      |    |    |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|------|---|--------|----------------------|----|------|----------------------|--------------------------------|-------|------|----------------------|----------------------|----|----|------|---------|----------------------|--------|----------------------|----------------------|--|--|--|
|                             |                         |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |      |   |        | Relative Risk        |    |      |                      | Relative Risk                  |       |      |                      |                      |    |    |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders |                         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                |       |      | NE                   | Algorithm converged. |    |    |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE | NE   |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                |       |      | NE                   | Algorithm converged. |    |    |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
| Eye disorders               |                         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
| Eye disorders               |                         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |                      |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                |       |      | 0,00                 | 0,9999               |    |    |      | >999.99 | Algorithm converged. |        |                      |                      |  |  |  |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
| Eye disorders               | Conjunctivitis          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |                      |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                |       |      | 0,00                 | 0,9999               |    |    |      | >999.99 | Algorithm converged. |        |                      |                      |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 17         | 4,8 | 180             | 58,3 | 7          | 3,9 | 1,24                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,51 | 3,05  | 0,009  | Algorithm converged. |    |      |                      | -0,027                         | 0,045 | 1,23 | Algorithm converged. |                      |    |    | 0,52 | 2,92    | 0,6359               | 0,6649 | 0,81                 | Algorithm converged. |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 7          | 2,7 | 129             | 41,7 | 4          | 3,1 | 0,88                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,25 | 3,07  | -0,004 | Algorithm converged. |    |      |                      | -0,040                         | 0,032 | 0,89 | Algorithm converged. |                      |    |    | 0,26 | 2,97    | 0,8436               | 1,13   | Algorithm converged. |                      |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                |       |      | NE                   | Algorithm converged. |    |    |      | NE      | Algorithm converged. |        |                      |                      |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                |       |      | NE                   | Algorithm converged. |    |    |      | NE      | Algorithm converged. |        |                      |                      |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                |       |      | NE                   | Algorithm converged. |    |    |      | NE      | Algorithm converged. |        |                      |                      |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Constipation            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE |      |         |                      |        |                      |                      |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                                    |              |                   | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |        |   |                          |                      |      |                      |               |         |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |
|--|--------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------|---|--------------------------|----------------------|------|----------------------|---------------|---------|----------------------|--------|--------------------------------|----------------------|------|--------|
|  |              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |        |   | Absolute Risk Difference |                      |      |                      | Relative Risk |         |                      |        | Relative Risk                  |                      |      |        |
| AE   | Region       | World             | N        | %    | N          | %   | N               | %    | N          | %   | OR                             | 95% CI   | OR     | 95% CI  | OR                       | 95% CI               | OR   | 95% CI               | OR            | 95% CI  | OR                   | 95% CI | OR                             | 95% CI               | OR   | 95% CI |
| Gastrointestinal disorders                           | Constipation | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                             |                      |      |        |
| Gastrointestinal disorders                           | Diarrhoea    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 7          | 2,0 | 180             | 58,3 | 6          | 3,3 | 0,58                           | 0,19 1,76  | -0,014 | Algorithm converged.  | -0,044                   | 0,016                | 0,59 | Algorithm converged. | 0,20          | 1,73    | 0,3387               | -      | 1,69                           | Algorithm converged. | 0,58 | 4,96   |
| Gastrointestinal disorders                           | Diarrhoea    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 7          | 2,7 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 1,79                           | 0,37 8,75  | 0,012  | Algorithm converged.  | -0,017                   | 0,041                | 1,77 | Algorithm converged. | 0,37          | 8,40    | 0,4721               | -      | 0,56                           | Algorithm converged. | 0,12 | 2,68   |
| Gastrointestinal disorders                           | Faeces soft  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,01                           | 0,09 11,26   | 0,000  | Algorithm converged.  | -0,013                   | 0,013                | 1,01 | Algorithm converged. | 0,09          | 11,11   | 0,9909               | -      | 0,99                           | Algorithm converged. | 0,09 | 10,80  |
| Gastrointestinal disorders                           | Faeces soft  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE NE  | NE     | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Gastrointestinal disorders                           | Flatulence   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE NE  | NE     | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Gastrointestinal disorders                           | Flatulence   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,53                           | 0,16 14,77   | 0,003  | Algorithm converged.  | -0,012                   | 0,017                | 1,52 | Algorithm converged. | 0,16          | 14,52   | 0,7156               | -      | 0,66                           | Algorithm converged. | 0,07 | 6,28   |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | 0,03 8,12  | -0,004 | Algorithm converged.  | -0,021                   | 0,013                | 0,51 | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02    | 0,6289               | -      | 1,98                           | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE NE  | NE     | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | 0,03 8,12  | -0,004 | Algorithm converged.  | -0,021                   | 0,013                | 0,51 | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02    | 0,6289               | -      | 1,98                           | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35  |
| General disorders and administration site conditions |              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                             |                      |      |        |
| General disorders and administration site conditions |              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE NE  | NE     | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE     |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                         |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                         |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                         |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Herpes simplex          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Herpes simplex          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 6          | 1,7 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | 1,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 7,66  | 0,006                    |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Oral herpes             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Oral herpes             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Otitis media            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Otosalpingitis          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Otosalpingitis          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Pneumonia               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,26 | 0,000                    |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,60  | -0,008                   |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Urinary tract infection | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                              |                                      |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |   |                          |                      |       |       |                      |         |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |                      |      |       |
|--|--------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|--------|--------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|-------|-------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|--------------------------------|-------|----------------------|------|-------|
|  |                                      |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |        | Odds Ratio                     |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |       |       | Relative Risk        |         |                      |                      | Relative Risk                  |       |                      |      |       |
| AE   | Region                               | Subgroup          | N        | %    | N          | %   | N               | %    | OR         | 95% CI | Lower                          | Upper  | Lower | Upper   | Lower                    | Upper                | Lower | Upper | Lower                | Upper   | Lower                | Upper                | Lower                          | Upper |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE    | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             |       |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis                      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             |       |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Viral sinusitis                      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             |       |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             |       |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   |                                |       |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             |       |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Radial nerve injury                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   |                                |       |                      |      |       |
| Investigations                                 |                                      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 15         | 4,2 | 180             | 58,3 | 7          | 3,9    | 1,09                           | 0,44   | 2,72  | 0,003   | Algorithm converged.     | -0,032               | 0,039 | 1,09  | Algorithm converged. | 0,45    | 2,62                 | 0,8532               | -                              | 0,92  | Algorithm converged. | 0,38 | 2,22  |
| Investigations                                 |                                      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6    | 0,50                           | 0,07   | 3,60  | -0,008  | Algorithm converged.     | -0,032               | 0,016 | 0,51  | Algorithm converged. | 0,07    | 3,55                 | 0,4931               | -                              | 1,98  | Algorithm converged. | 0,28 | 13,87 |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 4          | 1,1 | 180             | 58,3 | 4          | 2,2    | 0,50                           | 0,12   | 2,03  | -0,011  | Algorithm converged.     | -0,035               | 0,013 | 0,51  | Algorithm converged. | 0,13    | 2,00                 | 0,3327               | -                              | 1,97  | Algorithm converged. | 0,50 | 7,79  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE    |                      |      |       |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE    |                      |      |       |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0    | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE                             | NE    |                      |      |       |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6    | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE    | 0,9999               | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                           | NE    |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |  |                   | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |        |                      |        |                      |      |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |                      |      |       |
|-------------------|--|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|--------|----------------------|------|----------------------|--------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| Investigations    |  |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      |        | Relative Risk        |      |                      |        | Relative Risk                  |         |                      |                      |                      |      |       |
|                   |  |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |   |        |                      |        |                      |      |                      |        |                                |         |                      |                      |                      |      |       |
| Investigations    | Blood bilirubin increased              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | Blood bilirubin unconjugated increased | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                              | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Investigations    | Blood bilirubin unconjugated increased | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | Blood creatinine increased             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | Blood creatinine increased             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                              | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Investigations    | Blood pressure increased               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Blood pressure increased               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | Blood urine present                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,77   | 0,003  | Algorithm converged. | -0,012 | 0,017                | 1,52 | Algorithm converged. | 0,16   | 14,52                          | 0,7156  | -                    | 0,66                 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,28  |
| Investigations    | Blood urine present                    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | C-reactive protein increased           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 0,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,13  | -0,003 | Algorithm converged. | -0,015 | 0,009                | 0,51 | Algorithm converged. | 0,03   | 8,06                           | 0,6303  | -                    | 1,97                 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |
| Investigations    | C-reactive protein increased           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | Colour vision tests abnormal           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Colour vision tests abnormal           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferrase increased   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12,207315442 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -                              | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |      |       |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferrase increased   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |                       |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |       |        |                      |               |       |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |                      |                      |      |       |    |
|-------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|-------|--------|----------------------|---------------|-------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|----|
| Investigations    | Glucose urine present | Japan/Asia        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |       |        |                      | Relative Risk |       |                      |                      | Relative Risk                  |        |        |         |                      |                      |      |       |    |
|                   |                       |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |                          |       |        |                      |               |       |                      |                      |                                |        |        |         |                      |                      |      |       |    |
|                   |                       |                   | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |               | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE     | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |               | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE     | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |               | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE     | NE     |         | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |               | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999 |        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |               | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999 | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 14,77 | 0,003  | Algorithm converged. | -0,012        | 0,017 | 1,52                 | Algorithm converged. | 0,16                           | 14,52  | 0,7156 | -       | 0,66                 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,28  |    |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |               | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE     | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,12  | -0,004 | Algorithm converged. | -0,021        | 0,013 | 0,51                 | Algorithm converged. | 0,03                           | 8,02   | 0,6289 |         | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |    |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |               | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE     | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
|                   |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|                   |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE     | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                            |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |         |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |                      |         |         |         |         |         |    |
|---|----------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|---------|---------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----|
|   |                            |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |         |         | Relative Risk                  |         |                      |                      |                      |         |         |         |         |         |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Muscle spasms              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal chest pain | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | >999.99 | >999.99 | >999.99                        | >999.99 | >999.99              | >999.99              | >999.99              | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | NE |
| Nervous system disorders                        |                            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 4          | 1,1 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 2,04                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23 | 18,39   | 0,006                    | Algorithm converged. | -0,010 | 0,021 | 2,03          | Algorithm converged. | 0,23    | 18,01   | 0,5257                         | -       | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,06                 | 4,38    |         |         |         |         |    |
| Nervous system disorders                        |                            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 3,60  | -0,008                   | Algorithm converged. | -0,032 | 0,016 | 0,51          | Algorithm converged. | 0,07    | 3,55    | 0,4931                         | 1,98    | Algorithm converged. | 0,28                 | 13,87                |         |         |         |         |         |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | 1,01                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,26   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,013 | 0,013 | 1,01          | Algorithm converged. | 0,09    | 11,11   | 0,9909                         | -       | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,80   |         |         |         |         |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 2,78  | -0,012                   | Algorithm converged. | -0,034 | 0,011 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,02    | 2,76    | 0,2598                         | 3,95    | Algorithm converged. | 0,36                 | 43,19                |         |         |         |         |         |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE      | NE      | NE      | NE      |         |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE      | NE      | NE      | NE      |         |    |
| Nervous system disorders                        | Hypoesthesia               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE      | NE      | NE      | NE      |         |    |
| Nervous system disorders                        | Hypoesthesia               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |    |
| Nervous system disorders                        | Parosmia                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |    |
| Nervous system disorders                        | Parosmia                   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE      | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE      | NE      | NE      | NE      | NE      |    |
| Psychiatric disorders                           |                            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | >999.99 | >999.99 | >999.99                        | >999.99 | >999.99              | >999.99              | >999.99              | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | >999.99 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                    |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |   |        |    |               |                      |                      |       |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |        |      |                      |      |       |
|---|--------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------|----|---------------|----------------------|----------------------|-------|------|--------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|------|----------------------|------|-------|
| Psychiatric disorders                           | Abnormal behaviour | Rest of the world | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      | Absolute Risk Difference  |        |    | Relative Risk |                      |                      |       |      |        | Relative Risk                  |                      |                      |                      |        |      |                      |      |       |
|   |                    |                   | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE   | NE  | NE     | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders                           | Abnormal behaviour | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |        |    |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders                           | Abnormal behaviour | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |   |        |    |               | NE                   | NE                   | NE    | NE   |        |                                | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders                           | Nightmare          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |        |    |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders                           | Nightmare          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |   |        |    |               | NE                   | NE                   | NE    | NE   |        |                                | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     |                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |    |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     |                    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,12  | -0,004 |    |               | Algorithm converged. | -0,021               | 0,013 | 0,51 |        |                                | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,02                 | 0,6289 | 1,98 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |    |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |   |        |    |               | NE                   | NE                   | NE    | NE   |        |                                | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |   |        |    |               | NE                   | NE                   | NE    | NE   |        |                                | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Haemoglobinuria    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |    |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |   |        |    |               | NE                   | NE                   | NE    | NE   |        |                                | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Pollakiuria        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |    |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |    |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                            |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |       |   |   |        |               |        |                      |                      |       |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |    |    |    |
|---|----------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|---|---|--------|---------------|--------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------|----|----|----|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | Rest of the world | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |       | Absolute Risk Difference  |   |        | Relative Risk |        |                      | Relative Risk        |       |        |                                |                      |                      |      |    |    |    |
|   |                            |                   | 255      | 41,8 | 4          | 1,6 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 2,04                           | 0,23   | 18,44 | 0,008   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,014 | 0,029         | 2,02   | Algorithm converged. | 0,23                 | 17,92 | 0,5265 | 0,49                           | Algorithm converged. | 0,06                 | 4,38 |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal haemorrhage     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999                         | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE    | NE  | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                      |              |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |   |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |    |    |    |    |    |                      |    |    |
|--|--------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|---|---------------|----|----|----|--------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----------------------|----|----|
|  |              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |   | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |                      |    |    |    |    |    |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE | -  | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |    |    |    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE |    | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE | -  | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE |    | NE | NE | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE | -  | NE | NE | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE |    | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE | -  | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE |    | NE | NE | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE | -  | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE |    | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                            |                       |       | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |  |  |
|----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|--|--|
|                            |                       |       | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              |               | Absolute Risk Difference |              |               |              | Relative Risk |                |                               |               | Relative Risk                  |              |  |  |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL |  |  |
| Eye disorders              |                       | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Eye disorders              | Blepharitis           | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders |                       | n/a   | 610      | 100,0 | 10         | 1,6 | 309             | 100,0 | 12         | 3,9 | 0,41                           | 0,18         | 0,97         | -0,022        |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | *                              |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | *                              |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | n/a   | 610      | 100,0 | 3          | 0,5 | 309             | 100,0 | 5          | 1,6 | 0,30                           | 0,07         | 1,27         | -0,011        |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                |              |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                  | (N=610)  |     |            |    | Placebo (N=309) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |  |  |               |      |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |        |    |                      |                      |                      |        |    |      |                      |      |       |
|-----------------------------|------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|----|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|--|--|---------------|------|----------------------|----------------------|--------------------------------|------|--------|----|----------------------|----------------------|----------------------|--------|----|------|----------------------|------|-------|
|                             |                  | Patients |     | with Event |    | Patients        |     | with Event |    | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |  |  | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                  |      |        |    |                      |                      |                      |        |    |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders  | Enterocolitis    | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  |               | NE   |                      | Algorithm converged. | NE                             | NE   | NE     | NE | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders  | Faeces soft      | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  |               | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   | 0,9999 | NE | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |    |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea           | n/a      | 610 | 100,0      | 3  | 0,5             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | 1,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,69                    | 0,002  |  |  |               |      | Algorithm converged. | -0,007               | 0,010                          | 1,52 |        |    | Algorithm converged. | 0,16                 | 14,55                | 0,7165 | NE | 0,66 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,30  |
| Gastrointestinal disorders  | Toothache        | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 0  | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  |               | NE   |                      | Algorithm converged. | NE                             | NE   | NE     | NE | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE     |    |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting         | n/a      | 610 | 100,0      | 1  | 0,2             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | 0,51 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,11                     | -0,002 |  |  |               |      | Algorithm converged. | -0,009               | 0,006                          | 0,51 |        |    | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,07                 | 0,6302 | NE | 1,97 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,45 |
| Immune system disorders     |                  | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  |               | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   | 0,9999 | NE | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |    |      |                      |      |       |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | n/a      | 610 | 100,0      | 0  | 0,0             | 309 | 100,0      | 1  | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  |               | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00                           | NE   | 0,9999 | NE | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |    |      |                      |      |       |
| Infections and infestations |                  | n/a      | 610 | 100,0      | 28 | 4,6             | 309 | 100,0      | 19 | 6,1                            | 0,73 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40 | 1,34                     | -0,016 |  |  |               |      | Algorithm converged. | -0,047               | 0,016                          | 0,75 |        |    | Algorithm converged. | 0,42                 | 1,32                 | 0,3116 | NE | 1,34 | Algorithm converged. | 0,76 | 2,36  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis  | n/a      | 610 | 100,0      | 3  | 0,5             | 309 | 100,0      | 2  | 0,6                            | 0,76 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13 | 4,56                     | -0,002 |  |  |               |      | Algorithm converged. | -0,012               | 0,009                          | 0,76 |        |    | Algorithm converged. | 0,13                 | 4,52                 | 0,7628 | NE | 1,32 | Algorithm converged. | 0,22 | 7,84  |
| Infections and infestations | Bronchitis       | n/a      | 610 | 100,0      | 12 | 2,0             | 309 | 100,0      | 10 | 3,2                            | 0,60 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26 | 1,40                     | -0,013 |  |  |               |      | Algorithm converged. | -0,035               | 0,010                          | 0,61 |        |    | Algorithm converged. | 0,27                 | 1,39                 | 0,2386 | NE | 1,65 | Algorithm converged. | 0,72 | 3,77  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                       |     | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |      |                          |        |      |    |               |  |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |        |    |         |      |                      |                      |    |   |   |      |       |  |
|-----------------------------|-----------------------|-----|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--|------|--------------------------|--------|------|----|---------------|--|----------------------|--------------------------------|-------|--------|----|---------|------|----------------------|----------------------|----|---|---|------|-------|--|
|                             |                       |     | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |      | Absolute Risk Difference |        |      |    | Relative Risk |  |                      | Relative Risk                  |       |        |    |         |      |                      |                      |    |   |   |      |       |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | n/a | 610      | 100,0 | 2          | 0,3 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |      | NE |               |  | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE     | NE | NE      | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17,090745086 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. |      |       |  |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | n/a | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        | 0,00 |    |               |  | Algorithm converged. | 0,00                           | NE    | 0,9999 | NE | >999,99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |   |      |       |  |
| Infections and infestations | Genital herpes        | n/a | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |      | NE |               |  | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE     | NE | NE      | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 41,685559867 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. |   |      |       |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | n/a | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |      | NE |               |  | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE     | NE | NE      | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39,23346811 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable.  |   |      |       |  |
| Infections and infestations | Impetigo              | n/a | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        | 0,00 |    |               |  | Algorithm converged. | 0,00                           | NE    | 0,9999 | NE | >999,99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |   |      |       |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis       | n/a | 610      | 100,0 | 3          | 0,5 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |      | NE |               |  | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE     | NE | NE      | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 16,84349165 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable.  |   |      |       |  |
| Infections and infestations | Otitis media          | n/a | 610      | 100,0 | 2          | 0,3 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | 0,50                           |  |  | 0,07 | 3,60                     | -0,003 |      |    |               |  | Algorithm converged. | -0,013                         | 0,007 | 0,51   |    |         | 0,07 | 3,58                 | 0,4954               | NE | 1,97  | Algorithm converged.  | 0,28 | 13,95 | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 16,84349165 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |               |     | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |
|--|---------------|-----|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|
|  |               |     | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations                    | Periodontitis | n/a | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Injury, poisoning and procedural complications |               | n/a | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|  |               |     |          |       |            |     |                 |       |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |                                       | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |                          |       |       |               |  |  |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |      |                      |      |         |                      |      |      |                      |      |      |
|--|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|--------------------------|-------|-------|---------------|--|--|----------------------|--------------------------------|-------|------|----------------------|------|---------|----------------------|------|------|----------------------|------|------|
|  |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  | Absolute Risk Difference |       |       | Relative Risk |  |  |                      | Relative Risk                  |       |      |                      |      |         |                      |      |      |                      |      |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn                          | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               |  |  | 0,00                 | Algorithm converged.           | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE   | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture                        | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               |  |  | 0,00                 | Algorithm converged.           | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE   | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |      |
| Investigations                                 |                                       | n/a      | 610 | 100,0      | 3 | 0,5             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | 1,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 14,69 | 0,002 |               |  |  | Algorithm converged. | -0,007                         | 0,010 | 1,52 | Algorithm converged. | 0,16 | 14,55   | 0,7165               | NE   | 0,66 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,30 |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased    | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               |  |  | NE                   | Algorithm converged.           | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE   | NE                   |      |      |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased  | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               |  |  | NE                   | Algorithm converged.           | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE   | NE                   |      |      |
| Investigations                                 | Blood lactate dehydrogenase increased | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               |  |  | NE                   | Algorithm converged.           | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE   | NE                   |      |      |
| Investigations                                 | Blood potassium decreased             | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               |  |  | 0,00                 | Algorithm converged.           | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE   | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |      |
| Investigations                                 | Electrocardiogram abnormal            | n/a      | 610 | 100,0      | 1 | 0,2             | 309 | 100,0      | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               |  |  | NE                   | Algorithm converged.           | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE   | NE                   |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

Table with columns: Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, Baloxavir Marboxil vs. Placebo, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various medical conditions like Hepatitis C, Metabolism and nutrition disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders, Nervous system disorders, and Reproductive system and breast disorders.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |            | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |  |  |                          |  |   |   |               |  |  |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |      |    |        |    |         |                      |  |      |    |
|--|------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|---|--|--|--------------------------|--|---|---|---------------|--|--|------|--------------------------------|--|------|----|--------|----|---------|----------------------|--|------|----|
|  |            | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |   |  |  | Absolute Risk Difference |  |   |   | Relative Risk |  |  |      | Relative Risk                  |  |      |    |        |    |         |                      |  |      |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |            | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.           |  | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. |  | 0,00 | NE |
|  | Asteatosis | n/a      | 610 | 100,0      | 0 | 0,0             | 309 | 100,0      | 1 | 0,3                            | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.           |  | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. |  | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                       |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |    |
|----------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
|                            |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk |                                |                               |               |                      |              |              |    |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Eye disorders              |                       | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Eye disorders              |                       | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Eye disorders              | Blepharitis           | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Eye disorders              | Blepharitis           | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | Male   | 295      | 48,4 | 6          | 2,0 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | 1,49                           | 0,30         | 7,50                     | 0,007         | Algorithm converged.  | -0,018        | 0,031        | 1,48          | Algorithm converged. | 0,30         | 7,27          | 0,6257                         | -                             | 0,67          | Algorithm converged. | 0,14         | 3,30         |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | Female | 315      | 51,6 | 4          | 1,3 | 163             | 52,8 | 10         | 6,1 | 0,20                           | 0,06         | 0,64                     | -0,049        | Algorithm converged.  | -0,088        | -0,010       | 0,21          | Algorithm converged. | 0,07         | 0,65          | 0,0070                         |                               | 4,83          | Algorithm converged. | 1,54         | 15,17        |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | *                              |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999                         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | WARNING: Negative of separation of data points detected.  |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |               | (N=610)  |     |            |    | Placebo (N=309) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |        |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |      |       |
|----------------------------|---------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|----|--------------------------------|--------|------|--------|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|------|--------|--------------------------------|--------|------|----------------------|------|-------|
|                            |               | Patients |     | with Event |    | Patients        |     | with Event |    | Odds Ratio                     |        |      |        | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk |                      |      |        | Relative Risk                  |        |      |                      |      |       |
| Disorder                   | Sex           | N        | n   | %          | CI | N               | n   | %          | CI | OR                             | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI               | OR     | 95% CI | OR            | 95% CI               | OR   | 95% CI | OR                             | 95% CI |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation  | Male     | 295 | 48,4       | 0  | 0,0             | 146 | 47,2       | 0  | 0,0                            | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE     | NE   |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation  | Female   | 315 | 51,6       | 0  | 0,0             | 163 | 52,8       | 2  | 1,2                            | *      |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                |        |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea     | Male     | 295 | 48,4       | 2  | 0,7             | 146 | 47,2       | 1  | 0,7                            | 0,99   | 0,09 | 11,01  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016  | 0,99          | Algorithm converged. | 0,09 | 10,83  | 0,9933                         | -      | 1,01 | Algorithm converged. | 0,09 | 11,05 |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea     | Female   | 315 | 51,6       | 1  | 0,3             | 163 | 52,8       | 4  | 2,5                            | 0,13   | 0,01 | 1,14   | -0,021                   | Algorithm converged. | -0,046 | 0,003  | 0,13          | Algorithm converged. | 0,01 | 1,15   | 0,0663                         |        | 7,73 | Algorithm converged. | 0,87 | 68,60 |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Male     | 295 | 48,4       | 1  | 0,3             | 146 | 47,2       | 0  | 0,0                            | *      |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                |        |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Female   | 315 | 51,6       | 0  | 0,0             | 163 | 52,8       | 0  | 0,0                            | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft   | Male     | 295 | 48,4       | 0  | 0,0             | 146 | 47,2       | 1  | 0,7                            | *      |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                |        |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft   | Female   | 315 | 51,6       | 0  | 0,0             | 163 | 52,8       | 0  | 0,0                            | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea        | Male     | 295 | 48,4       | 1  | 0,3             | 146 | 47,2       | 0  | 0,0                            | *      |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                |        |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Nausea        | Female   | 315 | 51,6       | 2  | 0,6             | 163 | 52,8       | 1  | 0,6                            | 1,03   | 0,09 | 11,50  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,015 | 0,015  | 1,03          | Algorithm converged. | 0,09 | 11,33  | 0,9776                         |        | 0,97 | Algorithm converged. | 0,09 | 10,58 |
| Gastrointestinal disorders | Toothache     | Male     | 295 | 48,4       | 0  | 0,0             | 146 | 47,2       | 0  | 0,0                            | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache     | Female   | 315 | 51,6       | 1  | 0,3             | 163 | 52,8       | 0  | 0,0                            | *      |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        |                                |        |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                  |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |      |        |               |        |    |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|------|--------|---------------|--------|----|--------|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| System Organ Class          | Adverse Event    | Sex    | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    | Absolute Risk Difference  |      |        | Relative Risk |        |    |        | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  |        | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI   | RD | 95% CI  | RR   | 95% CI | RR            | 95% CI | RR | 95% CI |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting         | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.294965618 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     |                  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  |    |   |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  |    |   |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations |                  | Male   | 295      | 48,4 | 12         | 4,1 | 146             | 47,2 | 6          | 4,1 | 0,99                           |  |    |   |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  | Female | 315      | 51,6 | 16         | 5,1 | 163             | 52,8 | 13         | 8,0 | 0,62                           |  |    |   |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 2          | 1,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  | Female | 315      | 51,6 | 3          | 1,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis       | Male   | 295      | 48,4 | 5          | 1,7 | 146             | 47,2 | 4          | 2,7 | 0,61                           |  |    |   |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                  | Female | 315      | 51,6 | 7          | 2,2 | 163             | 52,8 | 6          | 3,7 | 0,59                           |  |    |   |      |        |               |        |    |        |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, Patients (N=610), Placebo (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various infection types like Conjunctivitis, Fungal skin infection, Genital herpes, Herpes simplex, and Impetigo for both Male and Female.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Sex, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk. Rows include conditions like Otitis media, Periodontitis, Pharyngitis, Pneumonia, Rhinitis for both Male and Female patients.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      |                      |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |       |    |
|--|----------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis      | Male   | 295      | 48,4 | 2          | 0,7 | 146             | 47,2 | 1          | 0,7 | 0,99                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,01 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016  | 0,016 | 0,99          | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,83 | 0,9933                         | -      | 1,01    | Algorithm converged. | 0,09                 | 11,05 |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis      | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 3          | 1,8 | 0,17                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 1,65  | -0,015                   | Algorithm converged. | -0,037  | 0,006 | 0,17          | Algorithm converged. | 0,02                 | 1,65  | 0,1267                         |        | 5,80    | Algorithm converged. | 0,61                 | 55,30 |    |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis    | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis    | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |                | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn   | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn   | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                             | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                             | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations                                 |                | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               |                      | Algorithm converged. | NE    | NE                             | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                   |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |   |        |       |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |       |               |         |                      |                      |       |    |
|---------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|---|--------|-------|---------------|----------------------|--------------------------------|-------|---------------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Investigations                        | Female | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |   |        |       | Relative Risk |                      |                                |       | Relative Risk |         |                      |                      |       |    |
|                                       |        |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |      |       |                          |   |        |       |               |                      |                                |       |               |         |                      |                      |       |    |
|                                       |        | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 1,03                           | Convergence criterion (GCCNV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 11,50 | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,015 | 0,015 | 1,03          | Algorithm converged. | 0,09                           | 11,33 | 0,9776        | 0,97    | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,58 |    |
| Alanine aminotransferase increased    | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE            | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Alanine aminotransferase increased    | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Aspartate aminotransferase increased  | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE            | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Aspartate aminotransferase increased  | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Blood lactate dehydrogenase increased | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE            | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Blood lactate dehydrogenase increased | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Blood potassium decreased             | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Blood potassium decreased             | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                           | NE    | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Electrocardiogram abnormal            | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Electrocardiogram abnormal            | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE    | NE            | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Hepatitis C virus test positive       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE    | -             | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                                 | (N=610) |          |      |            | Placebo (N=309) |          |      |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |            |  |      |   |                          |                      |       |      |                      |      |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |      |                      |      |       |
|---|---------------------------------|---------|----------|------|------------|-----------------|----------|------|------------|--------------------------------|------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|-------|------|----------------------|------|---------|--------------------------------|---------------|------|----------------------|------|-------|
| Investigations                                  | Hepatitis C virus test positive | Female  | Patients |      | with Event |                 | Patients |      | with Event |                                | Odds Ratio |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |       |      | Relative Risk        |      |         |                                | Relative Risk |      |                      |      |       |
|   |                                 |         | 315      | 51,6 | 1          | 0,3             | 163      | 52,8 | 0          | 0,0                            | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | Algorithm converged.           | NE            | NE   |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                 | Male    | 295      | 48,4 | 0          | 0,0             | 146      | 47,2 | 1          | 0,7                            | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -    | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00          | NE   |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                 | Female  | 315      | 51,6 | 0          | 0,0             | 163      | 52,8 | 1          | 0,6                            | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -    | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00          | NE   |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Dehydration                     | Male    | 295      | 48,4 | 0          | 0,0             | 146      | 47,2 | 0          | 0,0                            | NE         | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | NE                             | NE            | NE   |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Dehydration                     | Female  | 315      | 51,6 | 0          | 0,0             | 163      | 52,8 | 1          | 0,6                            | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -    | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00          | NE   |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Gout                            | Male    | 295      | 48,4 | 0          | 0,0             | 146      | 47,2 | 1          | 0,7                            | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -    | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00          | NE   |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Gout                            | Female  | 315      | 51,6 | 0          | 0,0             | 163      | 52,8 | 0          | 0,0                            | NE         | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | NE                             | NE            |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                 | Male    | 295      | 48,4 | 1          | 0,3             | 146      | 47,2 | 1          | 0,7                            | 0,49       | 0,03   | 7,94 | -0,003  | Algorithm converged.     | -0,018               | 0,011 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,03 | 7,86    | 0,6180                         | -             | 2,02 | Algorithm converged. | 0,13 | 32,07 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                 | Female  | 315      | 51,6 | 1          | 0,3             | 163      | 52,8 | 0          | 0,0                            | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE      | Algorithm converged.           | NE            | NE   |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                       | Male    | 295      | 48,4 | 1          | 0,3             | 146      | 47,2 | 1          | 0,7                            | 0,49       | 0,03   | 7,94 | -0,003  | Algorithm converged.     | -0,018               | 0,011 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,03 | 7,86    | 0,6180                         | -             | 2,02 | Algorithm converged. | 0,13 | 32,07 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                     | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |    |   |      |                      |      |               |        |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|----|--|----|---|------|----------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|--------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                     | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |    |  |    | Absolute Risk Difference  |      |                      |      | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                  |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain           | Female   | 315 | 51,6       | 1 | 0,3             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|   |                     |          | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | -                    | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | Male     | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|   |                     |          | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | -                    | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | Female   | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|   |                     |          | 295 | 48,4       | 1 | 0,3             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged.           | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Occipital neuralgia | Male     | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|   |                     |          | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | -                              | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea       | Male     | 315 | 51,6       | 0 | 0,0             | 163 | 52,8       | 1 | 0,6                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|   |                     |          | 295 | 48,4       | 0 | 0,0             | 146 | 47,2       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | -                    | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, Patients, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Includes rows for various disorders like Dysmenorrhoea, Asthma, and Epistaxis.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, (N=610), Placebo (N=309), Baloxavir Marboxil vs. Placebo, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various respiratory, thoracic, and mediastinal disorders across different patient subgroups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                            |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |              |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |                      |              |    |
|----------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
|                            |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                                |                               | Relative Risk |                      |                      |              |    |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Eye disorders              |                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Eye disorders              |                       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Eye disorders              | Blepharitis           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Eye disorders              | Blepharitis           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 2          | 2,6 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | 0,53                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 3,89         | -0,022        | Algorithm converged.  | -0,098       | 0,053        | 0,54          | Algorithm converged. | 0,08         | 3,69         | 0,5293                         | -                             | 1,85          | Algorithm converged. | 0,27                 | 12,68        |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 8          | 1,5 | 268             | 86,7 | 10         | 3,7 | 0,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 1,01         | -0,022        | Algorithm converged.  | -0,047       | 0,003        | 0,40          | Algorithm converged. | 0,16         | 1,01         | 0,0514                         | -                             | 2,49          | Algorithm converged. | 0,99                 | 6,24         |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 39.270317978 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 15.421682344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000                         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                         | -                             | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                            |                |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |       |        |                          |    |    |   |   |       |       |                      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |        |         |        |                      |                      |                      |                      |    |    |    |
|----------------------------|----------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|------|-------|--------|--------------------------|----|----|---|---|-------|-------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------|---------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|----|
|                            |                |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |      |       |        | Absolute Risk Difference |    |    |   | Relative Risk   |       |       |                      |                      | Relative Risk                  |                      |        |         |        |                      |                      |                      |                      |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |      |       |        | NE                       | NE | NE | NE  | NE  | NE    | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE     | NE      | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |      |       |        |                          |    |    |   |   |       | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                             | NE                   | NE     | NE      | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |      |       |        | NE                       | NE | NE | NE  | NE  | NE    | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE     | -       | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | *                              |      |       |        |                          |    |    |   | 0,00  |       | NE    | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                             | 0,9999               |        | >999,99 | NE     | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | NE                   |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 0,53                           | 0,03 | 8,76  | -0,011 |                          |    |    | Algorithm converged.                          | -0,065  | 0,042 | 0,54  | NE                   | Algorithm converged. | 0,03                           | 8,40                 | 0,6595 | -       | 1,85   | NE                   | Algorithm converged. | 0,12                 | 28,87                |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea      | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 4          | 1,5 | 0,25                           | 0,05 | 1,36  | -0,011 |                          |    |    | Algorithm converged.                          | -0,027  | 0,004 | 0,25  | NE                   | Algorithm converged. | 0,05                           | 1,36                 | 0,1091 |         | 3,99   | NE                   | Algorithm converged. | 0,73                 | 21,62                |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |      |       |        | NE                       | NE | NE | NE  | NE  | NE    | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE     | -       | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |      |       |        |                          |    |    |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |       |                      | NE                   | Algorithm converged.           | NE                   | NE     | NE      | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |      |       |        | NE                       | NE | NE | NE  | NE  | NE    | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE     | -       | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft    | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              |      |       |        |                          |    |    |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |       |                      | 0,00                 | NE                             | Algorithm converged. | 0,00   | NE      | 0,9999 | >999,99              | NE                   | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |      |       |        |                          |    |    |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |       |                      | NE                   | Algorithm converged.           | NE                   | NE     | NE      | NE     | NE                   | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 1,00                           | 0,09 | 11,12 | 0,000  |                          |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09  | 11,12 | 0,000 | NE                   | Algorithm converged. | 0,09                           | 11,02                | 0,9976 |         | 1,00   | NE                   | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,94                |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |      |       |        | NE                       | NE | NE | NE  | NE  | NE    | NE    | NE                   | NE                   | NE                             | NE                   | NE     | -       | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |  |   |        |                      |                      |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|--|---|--------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |   |        | Relative Risk        |                      |                      |        | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Bronchitis            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9,3689940341 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 |                                | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Bronchitis            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 12         | 2,2 | 268             | 86,7 | 8          | 3,0 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30 | 1,85 | -0,007                   |  | Algorithm converged.  | -0,031 | 0,017                | 0,75                 | Algorithm converged. | 0,31   | 1,82                           | 0,5283 |         | 1,33                 | Algorithm converged. | 0,55 | 3,21 |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE                             |        | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE                             |        |         | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |        |                      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 1,0000                         |        | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE                             |        |         | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Genital herpes        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE                             |        |         | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Genital herpes        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE                             |        |         | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE                             |        | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE                             |        |         | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Impetigo              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |        |                      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 1,0000                         |        | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |      |    |
|-----------------------------|---------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|------|----|--------------------------------|----|---------|----------------------|------|----|
|                             |                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk                  |    |         |                      |      |    |
| Infections and infestations | Impetigo            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE | NE      | NE                   |      |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | -                              | NE | NE      | NE                   |      |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    | *                        |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations | Otitis media        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 2          | 4,9 | *                              |    |    |    | *                        |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                         | -  | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Otitis media        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    | *                        |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations | Periodontitis       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | -                              | NE | NE      | NE                   |      |    |
| Infections and infestations | Periodontitis       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    | *                        |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | -                              | NE | NE      | NE                   |      |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    | *                        |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | -                              | NE | NE      | NE                   |      |    |
| Infections and infestations | Pneumonia           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    | *                        |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | -                              | NE | NE      | NE                   |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|  |                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |  |  |  |   |                      |        |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |      |                      |        |      |         |                      |                      |       |                      |    |    |
|--|---------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|--|--|--|---|----------------------|--------|-------|--------------------------------|------|----------------------|----------------------|------|----------------------|--------|------|---------|----------------------|----------------------|-------|----------------------|----|----|
|  |                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk   |                      |        |       | Relative Risk                  |      |                      |                      |      |                      |        |      |         |                      |                      |       |                      |    |    |
| Infections and infestations                    | Pneumonia bacterial | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |        |       |                                |      |                      | NE                   |      | Algorithm converged. | NE     | NE   | NE      |                      | NE                   |       | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Rhinitis            | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  | NE  | NE                   | NE     | NE    |                                |      |                      |                      | NE   |                      | NE     | NE   | NE      |                      | NE                   |       | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations                    | Rhinitis            | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |        |       |                                | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 |      | >999,99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   |    |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis           | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  | NE  | NE                   | NE     | NE    |                                |      |                      |                      | NE   |                      | NE     | NE   | NE      |                      | NE                   |       | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis           | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 4          | 1,5 | 0,37                           |  | 0,08 | 1,68 | -0,009                   |  |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | Algorithm converged. | -0,025 | 0,007 | 0,38                           |      | Algorithm converged. | 0,08                 | 1,67 | 0,1986               |        | 2,66 |         | Algorithm converged. | 0,60                 | 11,79 |                      |    |    |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis         | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  | NE  | NE                   | NE     | NE    |                                |      |                      |                      | NE   |                      | NE     | NE   | NE      |                      | NE                   |       | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis         | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |        |       |                                | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 |      | >999,99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                      |        |       |                                | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 1,0000 |      | >999,99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |        |       |                                | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 |      | >999,99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn        | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  | NE  | NE                   | NE     | NE    |                                |      |                      |                      | NE   |                      | NE     | NE   | NE      |                      | NE                   |       | NE                   | NE |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn        | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |        |       |                                | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 |      | >999,99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture      | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                      |        |       |                                | 0,00 |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 1,0000 |      | >999,99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture      | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  |  | NE  | NE                   | NE     | NE    |                                |      |                      |                      | NE   |                      | NE     | NE   | NE      |                      | NE                   |       | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

Table with columns for Patient counts (N=610, N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and convergence status. Rows include various medical investigations such as Alanine aminotransferase increased and Blood lactate dehydrogenase increased.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Age -1, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include investigations for Electrocardiogram abnormal, Hepatitis C virus test positive, and Metabolism and nutrition disorders across different age groups and treatments.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|   |                           | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|---|---------------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|   |                           | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Reproductive system and breast disorders  | < 18 years                | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |
| Reproductive system and breast disorders  | >= 18 years               | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Reproductive system and breast disorders  | Dysmenorrhoea < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |
| Reproductive system and breast disorders  | Dysmenorrhoea >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders   | < 18 years                | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | 0,53                           |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders   | >= 18 years               | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders   | Asthma < 18 years         | 76       | 12,5 | 1          | 1,3 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| WARNING: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders   | Asthma >= 18 years        | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders   | Bronchospasm < 18 years   | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders   | Bronchospasm >= 18 years  | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280669 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders   | Dysphonia < 18 years      | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 15.421682344 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |                           |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|   |                            |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |
|---|----------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|
|   |                            |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                            |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|   | Dysphonia                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
|   |                            |             |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                            |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |       |
|----------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                      |                      |              |       |
|                            |                       |             | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| Eye disorders              |                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE    |
| Eye disorders              |                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Eye disorders              | Blepharitis           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Eye disorders              | Blepharitis           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders |                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 2          | 1,9 | 54              | 17,5 | 2          | 3,7 | 0,51                           |  | 0,07                     | 3,72         | -0,018        | Algorithm converged.  | -0,075       | 0,039         | 0,52          | Algorithm converged. | 0,08         | 3,59                           | 0,5062         |                               | -             | 1,93                 | Algorithm converged. | 0,28         | 13,30 |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 8          | 1,6 | 255             | 82,5 | 10         | 3,9 | 0,39                           |  | 0,15                     | 1,01         | -0,023        | Algorithm converged.  | -0,050       | 0,003         | 0,40          | Algorithm converged. | 0,16         | 1,01                           | 0,0523         |                               |               | 2,48                 | Algorithm converged. | 0,99         | 6,21  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               | -             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                             | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                            |                  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
|----------------------------|------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|---------|----------------------|----------------------|------|----------------------|------|---------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|------|-------|
|                            |                  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                  |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           |  | 0,03 | 8,39  | -0,009                   |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  | -       | 1,93                 | Algorithm converged. | 0,12 | 30,19                |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 4          | 1,6 | 0,25                           |  | 0,05 | 1,37  | -0,012                   |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      | 3,97 | Algorithm converged. | 0,73 | 21,52   |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      | NE   |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      | NE   |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft      | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft      | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Nausea           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Nausea           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 1,01                           |  | 0,09 | 11,17 | 0,000                    |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,09    | 10,89                |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Toothache        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Toothache        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      | NE      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |  | 0,03 | 8,07  | -0,002                   |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      | 1,98    | Algorithm converged. | 0,12 | 31,59 |
| Immune system disorders    |                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |
| Immune system disorders    |                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Immune system disorders    | Hypersensitivity | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |  |         |                      |                      |      |                      |      |         |                      |                      |         |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

Table with columns for subgroups (Fungal skin infection, Genital herpes, Herpes simplex, Impetigo, Nasopharyngitis, Otitis media) and outcomes (Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk) for Baloxavir Marboxil vs. Placebo and Placebo vs. Baloxavir Marboxil.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |  |  |   |               |       |      |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |        |      |                      |                      |       |    |    |
|-----------------------------|---------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|--|--|---|---------------|-------|------|----|--------------------------------|----------------------|------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|----|
|                             |                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |  |   | Relative Risk |       |      |    | Relative Risk                  |                      |      |        |        |      |                      |                      |       |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Periodontitis       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  | NE  |               | NE    | NE   | NE |                                | NE                   | NE   | NE     | NE     |      | -                    | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Periodontitis       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  | NE  |               | NE    | NE   | NE |                                | NE                   | NE   | NE     | NE     |      | -                    | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Pneumonia           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  | NE  |               | NE    | NE   | NE |                                | NE                   | NE   | NE     | NE     |      | -                    | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  | NE  |               | NE    | NE   | NE |                                | NE                   | NE   | NE     | NE     |      | -                    | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia bacterial | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |       |      |    | NE                             | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Rhinitis            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  | NE  |               | NE    | NE   | NE |                                | NE                   | NE   | NE     | NE     |      | -                    | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Rhinitis            | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |       |      |    | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 |      | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |
| Infections and infestations | Sinusitis           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  | NE  |               | NE    | NE   | NE |                                | NE                   | NE   | NE     | NE     |      | -                    | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinusitis           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 4          | 1,6 | 0,37                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08 | 1,68 | -0,010                   |  |  | Algorithm converged.  | -0,026        | 0,007 | 0,38 |    | Algorithm converged.           | 0,09                 | 1,68 | 0,2004 |        | 2,65 | Algorithm converged. | 0,60                 | 11,73 |    |    |
| Infections and infestations | Tonsillitis         | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       |  |  | NE  |               | NE    | NE   | NE |                                | NE                   | NE   | NE     | NE     |      | -                    | NE                   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Tonsillitis         | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |       |      |    | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 |      | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -2   |  | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |       |                          |                      |   |       |                      |                      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |      |
|--|--|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|----------------------|----------------------|------|--------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|------|
|  |  | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk        |                      |      |        | Relative Risk                  |         |                      |                      |      |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | < 20 years                                       | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | >= 20 years                                      | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn < 20 years                          | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn >= 20 years                         | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture < 20 years                        | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                              | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture >= 20 years                       | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Investigations                                 | < 20 years                                       | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations                                 | >= 20 years                                      | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 1,51                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,64 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,008  | 0,012 | 1,51                 | Algorithm converged. | 0,16 | 14,46  | 0,7198                         | -       | 0,66                 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,33 |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased < 20 years    | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased >= 20 years   | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Investigations                                 | Blood lactate dehydrogenase increased < 20 years | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                    |  | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |                          |    |    |      |               |    |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |        |         |    |      |    |    |    |
|------------------------------------|--|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|--------------------------|----|----|------|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|--------|---------|----|------|----|----|----|
|                                    |  | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    | Absolute Risk Difference |    |    |      | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |        |         |    |      |    |    |    |
| Investigations                     | Blood lactate dehydrogenase increased<br>>= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE |    |
| Investigations                     | Blood potassium decreased<br>< 20 years              | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE |    |
| Investigations                     | Blood potassium decreased<br>>= 20 years             | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | 0,00 | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | 0,9999 | >999,99 | NE | 0,00 | NE | NE |    |
| Investigations                     | Electrocardiogram abnormal<br>< 20 years             | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE |    |
| Investigations                     | Electrocardiogram abnormal<br>>= 20 years            | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive<br>< 20 years        | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive<br>>= 20 years       | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | < 20 years   | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | 0,00 | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | 0,9999 | >999,99 | NE | 0,00 | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | >= 20 years  | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | 0,00 | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | 0,9999 | >999,99 | NE | 0,00 | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration<br>< 20 years                            | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | 0,00 | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | 0,9999 | >999,99 | NE | 0,00 | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration<br>>= 20 years                           | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout<br>< 20 years                                   | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE     | NE      | NE | NE   | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |                     |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |               |      |                      |                      |       |    |        |         |                      |      |    |
|---|---------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|--------------------------------|------|---------------|------|----------------------|----------------------|-------|----|--------|---------|----------------------|------|----|
|   |                     |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                                |      | Relative Risk |      |                      |                      |       |    |        |         |                      |      |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Gout                | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                |      |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                |      |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                |      |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                |      |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                |      |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Nervous system disorders                        |                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |
| Nervous system disorders                        |                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,07 | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,011 | 0,007 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03                           | 8,02 | 0,6275        | 1,98 | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,59 |    |        |         |                      |      |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                |      |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders                        | Occipital neuralgia | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |
| Nervous system disorders                        | Occipital neuralgia | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                |      |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Reproductive system and breast disorders        |                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                             | NE   | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
ENDPOINT: AEs Grade 2  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40815  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                           |  | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |   |      |                          |        |   |                      |               |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |               |      |        |    |          |                      |      |       |
|---|---------------------------|--|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|---|------|--------------------------|--------|---|----------------------|---------------|-------|--------------------------------|----------------------|---------------|------|--------|----|----------|----------------------|------|-------|
|   |                           |  | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |   |      | Absolute Risk Difference |        |   |                      | Relative Risk |       |                                |                      | Relative Risk |      |        |    |          |                      |      |       |
| Reproductive system and breast disorders        | >= 20 years               |  | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |               |       | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 |    | >999,99  | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea < 20 years  |  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE                   | NE            | NE    | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE | NE       | NE                   | NE   | NE    |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea >= 20 years |  | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |               |       | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 |    | >999,99  | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | < 20 years                |  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | 0,51                           |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 8,39                     | -0,009 |   | Algorithm converged. | -0,049        | 0,032 | 0,52                           | Algorithm converged. | 0,03          | 8,14 | 0,6407 |    | -1,93    | Algorithm converged. | 0,12 | 30,19 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 20 years               |  | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.325321361 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |               |       | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     |    | NE       | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma < 20 years         |  | 104      | 17,0 | 1          | 1,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                      |               |       | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     |    | -NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma >= 20 years        |  | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE                   | NE            | NE    | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE | NE       | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm < 20 years   |  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE                   | NE            | NE    | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE     | NE | NE       | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm >= 20 years  |  | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                      |               |       | NE                             | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE     |    | NE       | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia < 20 years      |  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |   |      |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |               |       | 0,00                           | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999 |    | ->999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |                            |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |   |    |    |               |      |    |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |    |    |    |      |    |    |    |    |    |    |    |         |    |    |    |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
|---|----------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|----|----|---------------|------|----|----|--------------------------------|----------------------|----|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|---------|----|----|----|----------------------|--|--|--|----------------------|--|--|--|------|--|--|--|----|--|--|--|
|   |                            |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |   |    |    | Relative Risk |      |    |    | Relative Risk                  |                      |    |    |    |      |    |    |    |    |    |    |    |         |    |    |    |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |               | 0,00 |    |    |                                | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00                 |  |  |  | NE   |  |  |  |    |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |               | NE   |    |    |                                | Algorithm converged. |    |    |    | NE   |    |    |    | NE |    |    |    | NE      |    |    |    | NE                   |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE   |  |  |  |    |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |               | 0,00 |    |    |                                | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE |    |    |    | 0,9999  |    |    |    | >999.99              |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE      | NE | NE |    |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |               | NE   |    |    |                                | Algorithm converged. |    |    |    | NE   |    |    |    | NE |    |    |    | NE      |    |    |    | NE                   |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE   |  |  |  |    |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |               | 0,00 |    |    |                                | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE |    |    |    | 0,9999  |    |    |    | >999.99              |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                            | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE | NE | NE                             | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                            |                       |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |              |                      |              |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |              |       |    |
|----------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|-------|----|
|                            |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              |              | Relative Risk        |              |              |                |                               | Relative Risk                  |              |              |       |    |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk        | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL |       |    |
| Eye disorders              |                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |              | NE                   |              |              | NE             | -                             | NE                             |              | NE           |       |    |
| Eye disorders              |                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE                   | NE           | NE           | NE             | NE                            | NE                             | NE           | NE           |       |    |
| Eye disorders              | Blepharitis           | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |              | NE                   |              |              | NE             | -                             | NE                             |              | NE           |       |    |
| Eye disorders              | Blepharitis           | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE                   | NE           | NE           | NE             | NE                            | NE                             | NE           | NE           |       |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 2          | 1,2 | 85              | 27,5 | 3          | 3,5 | 0,34                           | 0,06         | 2,07                     | -0,023        |              |              | Algorithm converged. | -0,066       | 0,020        | 0,35           |                               | -                              | 2,88         | 0,49         | 16,89 |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 8          | 1,8 | 224             | 72,5 | 9          | 4,0 | 0,44                           | 0,17         | 1,14                     | -0,022        |              |              | Algorithm converged. | -0,051       | 0,006        | 0,45           |                               |                                | 2,24         | 0,88         | 5,74  |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE           | NE           | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |              | NE                   |              |              | NE             |                               | NE                             |              | NE           | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              |              |                          |               |              |              | 0,00                 |              |              | 0,00           | NE                            | 0,9999                         | -            | >999,99      | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              |              |                          |               |              |              | 0,00                 |              |              | 0,00           | NE                            | 0,9999                         | -            | >999,99      | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE           | NE           | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                            |                |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |  |  |                      |               |       |      |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |                      |      |      |        |    |         |                      |      |       |
|----------------------------|----------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|--|--|----------------------|---------------|-------|------|--|--------------------------------|--|--|----------------------|------|------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|
|                            |                |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |  |  |                      | Relative Risk |       |      |  | Relative Risk                  |  |  |                      |      |      |        |    |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation   | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | NE                   | NE   | NE   | NE     | -  | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation   | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 2          | 0,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea      | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | 0,52                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,39 | -0,006                   |  |  | Algorithm converged. | -0,031        | 0,020 | 0,52 |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,03 | 8,23 | 0,6437 | -  | 1,92    | Algorithm converged. | 0,12 | 30,28 |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea      | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 4          | 1,8 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 1,36 | -0,013                   |  |  | Algorithm converged. | -0,032        | 0,005 | 0,25 |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,05 | 1,36 | 0,1084 |    | 3,99    | Algorithm converged. | 0,74 | 21,62 |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis  | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | -  | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis  | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | NE                   | NE   | NE   | NE     | -  | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | NE                   | NE   | NE   | NE     | -  | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft    | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea         | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea         | >= 12 | 447      | 73,3 | 3          | 0,7 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache      | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  |      |      |                          |  |  | NE                   |               |       |      |  |                                |  |  | NE                   | NE   | NE   | NE     | -  | NE      | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                  |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo                       |      |       |        |   |        |       |      |                      |      |       |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |       |    |    |
|-----------------------------|------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--|------|-------|--------|---|--------|-------|------|----------------------|------|-------|--------|--------------------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|----|----|
|                             |                  |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio   |      |       |        | Absolute Risk Difference  |        |       |      | Relative Risk        |      |       |        | Relative Risk                  |                      |                      |       |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Toothache        | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | Quasi-complete separation of data points detected. * |      |       |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. * |        |       |      | Algorithm converged. |      |       |        | Algorithm converged.           |                      |                      |       |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting         | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   | NE   | NE    | NE     | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting         | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50   | 0,03 | 8,03  | -0,002 | Algorithm converged.  | -0,012 | 0,008 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,03 | 7,97  | 0,6246 | 2,00                           | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,76 |       |    |    |
| Immune system disorders     |                  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   | NE   | NE    | NE     | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    | NE    | NE |    |
| Immune system disorders     |                  | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | Quasi-complete separation of data points detected. * |      |       |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. *   |        |       |      | Algorithm converged. |      |       |        | Algorithm converged.           |                      |                      |       |       |    |    |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE   | NE   | NE    | NE     | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                             | NE                   | NE                   | NE    | NE    | NE |    |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | Quasi-complete separation of data points detected. * |      |       |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. *   |        |       |      | Algorithm converged. |      |       |        | Algorithm converged.           |                      |                      |       |       |    |    |
| Infections and infestations |                  | <= 11 | 163      | 26,7 | 6          | 3,7 | 85              | 27,5 | 5          | 5,9 | 0,61   | 0,18 | 2,06  | -0,022 | Algorithm converged.  | -0,080 | 0,036 | 0,63 | Algorithm converged. | 0,20 | 1,99  | 0,4273 | 0,7350                         | 1,60                 | Algorithm converged. | 0,50  | 5,08  |    |    |
| Infections and infestations |                  | >= 12 | 447      | 73,3 | 22         | 4,9 | 224             | 72,5 | 14         | 6,3 | 0,78   | 0,39 | 1,55  | -0,013 | Algorithm converged.  | -0,051 | 0,024 | 0,79 | Algorithm converged. | 0,41 | 1,51  | 0,4716 | 1,27                           | Algorithm converged. | 0,66                 | 2,43  |       |    |    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | Quasi-complete separation of data points detected. * |      |       |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. * |        |       |      | Algorithm converged. |      |       |        | Algorithm converged.           |                      |                      |       |       |    |    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis  | >= 12 | 447      | 73,3 | 3          | 0,7 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 1,51   | 0,16 | 14,57 | 0,002  | Algorithm converged.  | -0,009 | 0,014 | 1,50 | Algorithm converged. | 0,16 | 14,37 | 0,7234 | 0,67                           | Algorithm converged. | 0,07                 | 6,36  |       |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis       | <= 11 | 163      | 26,7 | 2          | 1,2 | 85              | 27,5 | 3          | 3,5 | 0,34   | 0,06 | 2,07  | -0,023 | Algorithm converged.  | -0,066 | 0,020 | 0,35 | Algorithm converged. | 0,06 | 2,04  | 0,2420 | -                              | 2,88                 | Algorithm converged. | 0,49  | 16,89 |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis       | >= 12 | 447      | 73,3 | 10         | 2,2 | 224             | 72,5 | 7          | 3,1 | 0,71   | 0,27 | 1,89  | -0,009 | Algorithm converged.  | -0,035 | 0,018 | 0,72 | Algorithm converged. | 0,28 | 1,86  | 0,4916 | 1,40                           | Algorithm converged. | 0,54                 | 3,62  |       |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                       | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |   |   |  |               |  |  |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |    |         |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|-----------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|----|--|---|---|--|---------------|--|--|------|--------------------------------|------|----|--------|----|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             |                       | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |    | Absolute Risk Difference                           |   |   |  | Relative Risk |  |  |      | Relative Risk                  |      |    |        |    |         |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |               |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Conjunctivitis        | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |               |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  |   |   |  |               |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE |        | -  | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Fungal skin infection | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Genital herpes        | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |               |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Genital herpes        | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE |  |   |   |  |               |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE |        | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  |   |   |  |               |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE |        | -  | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Herpes simplex        | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |               |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Impetigo              | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  |   |   |  |               |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE |        | -  | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Impetigo              | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis       | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |               |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     |    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with columns for (N=610) Patients, with Event, (N=309) Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include various infection types like Nasopharyngitis, Otitis media, Periodontitis, Pharyngitis, and Pneumonia.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |                     | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
|--|---------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|----|----|----|------|----------------------|------|------|
|  |                     | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
|  |                     |          |     |            |   |                 |     |            |   |                                |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      |                                |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
| Infections and infestations                    | Pneumonia bacterial | <= 11    | 163 | 26,7       | 1 | 0,6             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      |                                |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
| Infections and infestations                    | Pneumonia bacterial | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations                    | Rhinitis            | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 |                                |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
| Infections and infestations                    | Rhinitis            | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations                    | Sinusitis           | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 |                                |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
| Infections and infestations                    | Sinusitis           | >= 12    | 447 | 73,3       | 3 | 0,7             | 224 | 72,5       | 3 | 1,3                            | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 2,49                     | -0,007 | Algorithm converged. | -0,024 | 0,010         | 0,50 | Algorithm converged. | 0,10 | 2,46                           | 0,3951 |    |    |    |    | 2,00 | Algorithm converged. | 0,41 | 9,81 |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis         | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations                    | Tonsillitis         | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 |                                |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
| Injury, poisoning and procedural complications |                     | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications |                     | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 2 | 0,9                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 |                                |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn        | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Thermal burn        | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 |                                |        |    |    |    |    |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                                       | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |  |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
|--|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|
|  |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture                        | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Wrist fracture                        | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |      |                                |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 |                                       | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                                 |                                       | >= 12    | 447 | 73,3       | 3 | 0,7             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | 1,51 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,57                    | 0,002 | Algorithm converged. | -0,009 | 0,014         | 1,50 | Algorithm converged. | 0,16 | 14,37                          | 0,7234 | 0,67 | Algorithm converged. | 0,07 | 6,36 |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased    | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased    | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |      |                                |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased  | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased  | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |      |                                |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Blood lactate dehydrogenase increased | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                                 | Blood lactate dehydrogenase increased | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |      |                                |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Blood potassium decreased             | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with columns for Patient groups (N=610, Placebo N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various clinical events like Blood potassium decreased, Electrocardiogram abnormal, Hepatitis C virus test positive, and Metabolism and nutrition disorders.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas
Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_se\_soc\_sg\_AEG2\_SEAC.xls
02JUN2020 11:34



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                     | Composite symptom score at baseline |            |                 |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |     |      |   |                          |    |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |
|---|---------------------|-------------------------------------|------------|-----------------|------------|--------------------------------|-----|------|---|--------------------------|----|--|--|---------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|
|   |                     | (N=610)                             |            | Placebo (N=309) |            | Odds Ratio                     |     |      |   | Absolute Risk Difference |    |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
|   |                     | Patients                            | with Event | Patients        | with Event |                                |     |      |   |                          |    |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                     | >= 12                               | 447        | 73,3            | 1          | 0,2                            | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                      | *  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
|   |                     |                                     |            |                 |            |                                |     |      |   |                          |    |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85  | 27,5 | 1 | 1,2                      | *  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | >= 12                               | 447        | 73,3            | 0          | 0,0                            | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                      | NE |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Occipital neuralgia | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                      | NE |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Occipital neuralgia | >= 12                               | 447        | 73,3            | 1          | 0,2                            | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                      | *  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        |                     | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                      | NE |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        |                     | >= 12                               | 447        | 73,3            | 0          | 0,0                            | 224 | 72,5 | 1 | 0,4                      | *  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea       | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                      | NE |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea       | >= 12                               | 447        | 73,3            | 0          | 0,0                            | 224 | 72,5 | 1 | 0,4                      | *  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | <= 11                               | 163        | 26,7            | 1          | 0,6                            | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                      | *  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |                                |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                            | Composite symptom score at baseline |            |                 |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |      |     |                          |    |    |    |               |  |      |       |               |                      |   |       | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |        |        |                      |                      |      |    |
|---|----------------------------|-------------------------------------|------------|-----------------|------------|--------------------------------|------|------|-----|--------------------------|----|----|----|---------------|--|------|-------|---------------|----------------------|---|-------|--------------------------------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|----|
|   |                            | (N=610)                             |            | Placebo (N=309) |            | Odds Ratio                     |      |      |     | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |  |      |       | Relative Risk |                      |   |       |                                |                      |                      |       |        |        |                      |                      |      |    |
|   |                            | Patients                            | with Event | Patients        | with Event |                                |      |      |     |                          |    |    |    |               |  |      |       |               |                      |   |       |                                |                      |                      |       |        |        |                      |                      |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 12                      | 447                                 | 73,3       | 3               | 0,7        | 224                            | 72,5 | 1    | 0,4 | 1,51                     |    |    |    |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 14,57 | 0,002         | Algorithm converged. | -0,009  | 0,014 | 1,50                           | Algorithm converged. | 0,16                 | 14,37 | 0,7234 | 0,67   | Algorithm converged. | 0,07                 | 6,36 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                     | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85   | 27,5 | 0   | 0,0                      | NE | NE | NE | NE            |  | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE  | NE    | NE                             | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                     | >= 12                               | 447        | 73,3            | 1          | 0,2                            | 224  | 72,5 | 0   | 0,0                      | *  |    |    |               | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |       |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm               | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85   | 27,5 | 0   | 0,0                      | NE | NE | NE | NE            |  | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE  | NE    | NE                             | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm               | >= 12                               | 447        | 73,3            | 1          | 0,2                            | 224  | 72,5 | 0   | 0,0                      | *  |    |    |               | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724872 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85   | 27,5 | 0   | 0,0                      | NE | NE | NE | NE            |  | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE  | NE    | NE                             | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia                  | >= 12                               | 447        | 73,3            | 0          | 0,0                            | 224  | 72,5 | 1   | 0,4                      | *  |    |    |               | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                                | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | <= 11                               | 163        | 26,7            | 1          | 0,6                            | 85   | 27,5 | 0   | 0,0                      | *  |    |    |               | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                                | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                  | >= 12                               | 447        | 73,3            | 0          | 0,0                            | 224  | 72,5 | 1   | 0,4                      | *  |    |    |               | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                                | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | <= 11                               | 163        | 26,7            | 0          | 0,0                            | 85   | 27,5 | 0   | 0,0                      | NE | NE | NE | NE            |  | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE  | NE    | NE                             | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Paranasal sinus discomfort | >= 12                               | 447        | 73,3            | 0          | 0,0                            | 224  | 72,5 | 1   | 0,4                      | *  |    |    |               | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                                | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                   | Composite symptom score at baseline |            |          |            |                 |     |      |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |    |  |      |                      |      |               |        |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------------|-------------------------------------|------------|----------|------------|-----------------|-----|------|---|--------------------------------|----|--|----|--|------|----------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|
|   |                   | (N=610)                             |            |          |            | Placebo (N=309) |     |      |   | Odds Ratio                     |    |  |    | Absolute Risk Difference   |      |                      |      | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |
|   |                   | Patients                            | with Event | Patients | with Event |                 |     |      |   |                                |    |  |    |  |      |                      |      |               |        |         |                      |                                |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE   | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinitis allergic | >= 12                               | 447        | 73,3     | 1          | 0,2             | 224 | 72,5 | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea       | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE   | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea       | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0             | 224 | 72,5 | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                   | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE   | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                   | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0             | 224 | 72,5 | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Asteatosis        | <= 11                               | 163        | 26,7     | 0          | 0,0             | 85  | 27,5 | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE   | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Asteatosis        | >= 12                               | 447        | 73,3     | 0          | 0,0             | 224 | 72,5 | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region          |                       |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |               |                    |   |              |               |                    |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |              |                      |      |       |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|------|-------|
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    |                      | Relative Risk |                                |                               |               |                    |              |                      |      |       |
|                            |                       |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL  | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |      |       |
| Eye disorders              |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            |               | -                  | NE           | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Eye disorders              |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |                          |               |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE            | NE                             |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE   |       |
| Eye disorders              | Elepharitis           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            |               | -                  | NE           | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Eye disorders              | Elepharitis           | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |                          |               | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE            | NE                             |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 8          | 2,3 | 180             | 58,3 | 10         | 5,6 | 0,39                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 1,01          | -0,033             | Algorithm converged.  | -0,070       | 0,004         | 0,41               | Algorithm converged. | 0,16          | 1,01                           | 0,0525                        |               | -                  | 2,47         | Algorithm converged. | 0,99 | 6,14  |
| Gastrointestinal disorders |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 3,60          | -0,008             | Algorithm converged.  | -0,032       | 0,016         | 0,51               | Algorithm converged. | 0,07          | 3,55                           | 0,4931                        |               |                    | 1,98         | Algorithm converged. | 0,28 | 13,87 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            |               | -                  | NE           | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |                          |               | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE            | NE                             |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999                        |               | -                  | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999                        |               |                    | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            |               | -                  | NE           | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Aphthous ulcer        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |                          |               | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE            | NE                             |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 2          | 1,1 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999                        |               | -                  | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |                          |               | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE            | NE                             |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region          |               |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |  |                          |  |      |      |               |    |  |  | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |        |       |      |  |  |  |  |                      |      |      |        |    |         |    |                      |      |       |
|----------------------------|---------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|------|------|---------------|----|--|--|--------------------------------|----------------------|--------|-------|------|--|--|--|--|----------------------|------|------|--------|----|---------|----|----------------------|------|-------|
|                            |               |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |      |      | Relative Risk |    |  |  | Relative Risk                  |                      |        |       |      |  |  |  |  |                      |      |      |        |    |         |    |                      |      |       |
|                            |               |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |  |  |                          |  |      |      |               |    |  |  |                                |                      |        |       |      |  |  |  |  |                      |      |      |        |    |         |    |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 5          | 2,8 | 0,20                           |  |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 1,03 | -0,022        |    |  |  |                                | Algorithm converged. | -0,047 | 0,003 | 0,20 |  |  |  |  | Algorithm converged. | 0,04 | 1,04 | 0,0551 | -  | 4,93    |    | Algorithm converged. | 0,97 | 25,16 |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | -  | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE |  |  |                                |                      | NE     |       |      |  |  |  |  | NE                   | NE   | NE   |        | NE |         | NE | NE                   |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       | 0,00 |  |  |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE |  |  |                                |                      | NE     |       |      |  |  |  |  |                      | NE   | NE   | NE     |    | NE      |    | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Nausea        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | -  | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | -  | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE |  |  |                                |                      | NE     |       |      |  |  |  |  |                      | NE   | NE   | NE     |    | NE      |    | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting      | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       | 0,00 |  |  |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting      | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Immune system disorders    |               | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE |  |  |                                |                      | NE     |       |      |  |  |  |  |                      | NE   | NE   | NE     | -  | NE      |    | NE                   | NE   |       |
| Immune system disorders    |               | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |  |  |                                | NE                   |        |       |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -  | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |          |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|-----------------------------|----------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|------|
| Infections and infestations | Impetigo | Japan/Asia        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          |                   | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                         | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     | *                              |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |    |                          |    |    |    |               |                      | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,50                           |    |                          |    |    |    |               |                      | Algorithm converged. | 0,07 | 3,60                           | -0,008 |         |                      | Algorithm converged. | -0,032               | 0,016 | 0,51 |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 2          | 0,6 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |      |
|                             |          |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 3          | 1,7 | 0,50                           |    |                          |    |    |    |               |                      |                      |      |                                |        |         |                      |                      |                      |       |      |
|                             |          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | 1,97                 | Algorithm converged. | 0,40                 | 9,67  |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Geographic region, Patients (N=610), Placebo (N=309), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Placebo), and Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil). Rows include various medical conditions like Sinusitis, Tonsillitis, Injury, poisoning and procedural complications, and Investigations across different geographic regions.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                  |                                       |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |    |    |    |
|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|------|----|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|----|
|                                    |                                       |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk                  |         |                      |                      |    |    |    |
| Investigations                     | Alanine aminotransferase increased    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Investigations                     | Alanine aminotransferase increased    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Aspartate aminotransferase increased  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Investigations                     | Aspartate aminotransferase increased  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Blood lactate dehydrogenase increased | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Investigations                     | Blood lactate dehydrogenase increased | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Blood potassium decreased             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Blood potassium decreased             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                         | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Investigations                     | Electrocardiogram abnormal            | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Investigations                     | Electrocardiogram abnormal            | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Hepatitis C virus test positive       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                             | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                         | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                         | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                     |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |      |      |                          |                      |        |                      |               |                      |        |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |       |    |
|---|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|--------|------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|----|
|   |                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |                      | Relative Risk |                      |        |      | Relative Risk                  |                      |                      |      |       |    |
| Nervous system disorders                        | Occipital neuralgia | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE   | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Nervous system disorders                        | Occipital neuralgia | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE   | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Reproductive system and breast disorders        |                     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | -    | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |
| Reproductive system and breast disorders        |                     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE   | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | -    | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Dysmenorrhoea       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE   | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 3          | 0,8 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE   | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 8,12 | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,021 | 0,013                | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03   | 8,02 | 0,6289                         | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,12 | 31,35 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 1          | 0,3 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE   | -                              | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE   | NE                             | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm        | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE   | -                              | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm        | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE   | NE                             | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dysphonia           | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE   | -                              | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. Rows include conditions like Dysphonia, Epistaxis, Rhinitis allergic, Rhinorrhoea across different regions.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                      |            |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |   |    |               |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |               |      |    |        |    |         |                      |    |      |    |
|--|------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|--------------------------------|----------------------|---------------|------|----|--------|----|---------|----------------------|----|------|----|
|  |            |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |                                |                      | Relative Risk |      |    |        |    |         |                      |    |      |    |
|  |            |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |                                |                      |               |      |    |        |    |         |                      |    |      |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Asteatosis | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |    |               |    | 0,00                           | Algorithm converged. |               | 0,00 | NE | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. |    | 0,00 | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Asteatosis | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                             | NE                   | NE            | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                              |       | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |               |               |              |              |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |              |              |       |
|-----------------------------|------------------------------|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------|--------------|-------|
|                             |                              |       | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              | Relative Risk |               |              |              |                | Relative Risk                  |               |              |              |       |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)  | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL |       |
| Gastrointestinal disorders  |                              | n/a   | 610      | 100,0 | 3          | 0,5 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | 0,76                           |              |                          | -0,002        |              |               | 0,76          |              |              | 0,7628         | NE                             | 1,32          |              |              | 7,84  |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | 0,51                           |              |                          | -0,002        |              |               | 0,51          |              |              | 0,6302         | NE                             | 1,97          |              |              | 31,45 |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | NE            |              |              | NE             | NE                             | NE            | NE           | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | 0,51                           |              |                          | -0,002        |              |               | 0,51          |              |              | 0,6302         | NE                             | 1,97          |              |              | 31,45 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | NE            |              |              | NE             | NE                             | NE            | NE           | NE           | NE    |
| Infections and infestations |                              | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | 0,25                           |              |                          | -0,005        |              |               | 0,25          |              |              | 0,2614         | NE                             | 3,95          |              |              | 43,37 |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              |              |                          |               |              |               | 0,00          |              |              | 0,9999         | NE                             | >999.99       |              |              | NE    |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               | NE            |              |              | NE             | NE                             | NE            | NE           | NE           | NE    |
| Infections and infestations | Sinusitis                    | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              |              |                          |               |              |               | 0,00          |              |              | 0,9999         | NE                             | >999.99       |              |              | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade 3
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Patient counts, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and convergence warnings. Rows include categories like 'Metabolism and nutrition disorders' and 'Musculoskeletal and connective tissue disorders'.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                              |        | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |  |               |              |               |                      |              |              |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |                      |              |              |
|-----------------------------|------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                              |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |  | Relative Risk |              |               |                      |              |              | Relative Risk  |                                |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level  | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Female | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | 0,51                           | 0,07         | 3,69                     | -0,006        | Algorithm converged.                               | -0,025        | 0,013        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,07         | 3,64         | 0,5080         |                                | 1,93          | Algorithm converged. | 0,27         | 13,59        |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | 0,03         | 8,30                     | -0,003        | Algorithm converged.                               | -0,016        | 0,011        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,22         | 0,6405         |                                | 1,93          | Algorithm converged. | 0,12         | 30,70        |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | 0,03         | 8,30                     | -0,003        | Algorithm converged.                               | -0,016        | 0,011        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,22         | 0,6405         |                                | 1,93          | Algorithm converged. | 0,12         | 30,70        |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations |                              | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                  |        | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |      |                      |               |    |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |    |    |
|---|------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|------|----------------------|---------------|----|--------|--------------------------------|----------------------|------|----|----|
|   |                  |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |      |                      | Relative Risk |    |        |                                | Relative Risk        |      |    |    |
| Infections and infestations                     | Female           |        | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Infections and infestations                     | Bronchitis       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Infections and infestations                     | Bronchitis       | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Infections and infestations                     | Meningitis viral | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Infections and infestations                     | Meningitis viral | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                  | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE                             | NE                   | NE   | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |  |    |                          |   |   |                      |                      |      |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |      |    |
|---|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|----|--------------------------|---|---|----------------------|----------------------|------|------|--------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|------|----|
|   |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |  |    | Absolute Risk Difference |   |   |                      | Relative Risk        |      |      |        | Relative Risk                  |         |                      |                      |      |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Female      | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |    |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. |                      | 0,00 | NE   | 0,9999 |                                | >999.99 | Algorithm converged. |                      | 0,00 | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   | NE   | NE | NE                       | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 1   | 0,6                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. |      | 0,00 | NE     | 0,9999                         |         | >999.99              | Algorithm converged. |      | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   | NE   | NE | NE                       | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 1   | 0,6                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. |      | 0,00 | NE     | 0,9999                         |         | >999.99              | Algorithm converged. |      | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE   | NE   | NE | NE                       | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                             | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 1   | 0,6                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. |      | 0,00 | NE     | 0,9999                         |         | >999.99              | Algorithm converged. |      | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

| Age -1  |             |             | (N=610)   |            |             |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |     |   |  |                      |   |      |                      |         |                      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |    |
|---|-------------|-------------|---|------------|-------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-----|---|--|----------------------|---|------|----------------------|---------|----------------------|--------|--------------------------------|----------------------|------|----|
|   |             |             | Patients  |            | with Event  |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |     |   | Absolute Risk Difference                           |                      |   |      | Relative Risk        |         |                      |        | Relative Risk                  |                      |      |    |
|   |             |             | Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Arthralgia | >= 18 years | 534 | 87,5            | 0    | 0,0        | 268 | 86,7                           | 1  | 0,4 | *   | Quasi-complete separation of data points detected. | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00    | NE                   | 0,9999 | >999.99                        | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Back pain   | < 18 years  | 76  | 12,5       | 0           | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE  | NE   | NE                   | NE  | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   | NE   |    |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Back pain   | >= 18 years | 534   | 87,5       | 0           | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                             |                      |      |    |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Pain in jaw | < 18 years  | 76  | 12,5       | 0           | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE  | NE  | NE   | NE                   | NE  | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                             | NE                   |      |    |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 18 years | 534   | 87,5       | 0           | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                             |                      |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |               |                    |  |              |               |                    |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |              |                      |      |       |
|-----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|-------|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk                                      |              |               |                    |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |              |              |                      |      |       |
|                             |                              |             | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders  |                              | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            |                    | NE   | NE           | NE            |                    | NE           | NE                             | NE             |                               |               | -                  | NE           | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 0,75                           |                    | 0,13                     | 4,54         | -0,002        |                    | Algorithm converged.                               | -0,015       | 0,011         | 0,76               |              | Algorithm converged.           | 0,13           | 4,50                          | 0,7584        |                    | 1,32         |              | Algorithm converged. | 0,22 | 7,87  |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            |                    | NE   | NE           | NE            |                    | NE           | NE                             | NE             |                               |               | -                  | NE           | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |                    | 0,03                     | 8,07         | -0,002        |                    | Algorithm converged.                               | -0,011       | 0,007         | 0,50               |              | Algorithm converged.           | 0,03           | 8,02                          | 0,6275        |                    | 1,98         |              | Algorithm converged. | 0,12 | 31,59 |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            |                    | NE   | NE           | NE            |                    | NE           | NE                             | NE             |                               |               | -                  | NE           | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |                    |                          |              |               |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |              | Algorithm converged.           | NE             | NE                            | NE            |                    | NE           |              | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            |                    | NE   | NE           | NE            |                    | NE           | NE                             | NE             |                               |               | -                  | NE           | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |                    | 0,03                     | 8,07         | -0,002        |                    | Algorithm converged.                               | -0,011       | 0,007         | 0,50               |              | Algorithm converged.           | 0,03           | 8,02                          | 0,6275        |                    | 1,98         |              | Algorithm converged. | 0,12 | 31,59 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            |                    | NE   | NE           | NE            |                    | NE           | NE                             | NE             |                               |               | -                  | NE           | NE           | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |                    |                          |              |               |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |              | Algorithm converged.           | NE             | NE                            | NE            |                    | NE           |              | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations |                              | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              |                    |                          |              |               |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |              | Algorithm converged.           | 0,00           | NE                            | 0,9999        |                    | >999,99      |              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations |                              | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |                    | 0,03                     | 8,07         | -0,002        |                    | Algorithm converged.                               | -0,011       | 0,007         | 0,50               |              | Algorithm converged.           | 0,03           | 8,02                          | 0,6275        |                    | 1,98         |              | Algorithm converged. | 0,12 | 31,59 |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            |                    | NE   | NE           | NE            |                    | NE           | NE                             | NE             |                               |               | -                  | NE           | NE           | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              |                    |                          |              |               |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |              | Algorithm converged.           | 0,00           | NE                            | 0,9999        |                    | >999,99      |              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            |                    | NE   | NE           | NE            |                    | NE           | NE                             | NE             |                               |               | -                  | NE           | NE           | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age -2  |                  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |                          |                      |      |        |               |        |         |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|--------|---------------|--------|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| System Organ Class                              | Preferred Term   | Stratum     | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |        | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|   |                  |             | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | OR                             | 95% CI   | RD | 95% CI  | RR                       | 95% CI               | RR   | 95% CI | RR            | 95% CI |         |                      |                                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                     | Meningitis viral | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647975 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                           | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |             |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |    |               |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|--------------------------------|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |             |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |                                |    | Relative Risk |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                             | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                              |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |              |              |               |  |   |              |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |                    |                      |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
|-----------------------------|------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|--|---|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                             |                              |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |              |              | Relative Risk |  |   |              |                | Relative Risk                  |               |                    |                      |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz)  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | 0,52                           |              |              |                          |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | Algorithm converged.  | -0,031       | 0,020          | 0,52                           |               |                    | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,23  | 0,6437 | -      | 1,92 | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,28 |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 1,00                           |              |              |                          |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | Algorithm converged.  | -0,011       | 0,011          | 1,00                           |               |                    | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,99 | 0,9985 |        | 1,00 | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,94 |    |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              |                          |              |              |               | NE   | NE  | NE           | NE             | NE                             |               |                    | NE                   | NE                   | NE    | -      | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |              |              |                          |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | Algorithm converged.  | -0,012       | 0,008          | 0,50                           |               |                    | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,97  | 0,6246 |        | 2,00 | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,76 |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              |                          |              |              |               | NE   | NE  | NE           | NE             | NE                             |               |                    | NE                   | NE                   | NE    | -      | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                |                                |               |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | 0,52                           |              |              |                          |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | Algorithm converged.  | -0,031       | 0,020          | 0,52                           |               |                    | Algorithm converged. | 0,03                 | 8,23  | 0,6437 | -      | 1,92 | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,28 |    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              |                          |              |              |               | NE   | NE  | NE           | NE             | NE                             |               |                    | NE                   | NE                   | NE    | -      | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |                |                                |               |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              |                          |              |              |               | NE   | NE  | NE           | NE             | NE                             |               |                    | NE                   | NE                   | NE    | -      | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |
| Infections and infestations |                              | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              |              |              |                          |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386637 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |                |                                |               |                    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations |                              | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |              |              |                          |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | Algorithm converged.  | -0,012       | 0,008          | 0,50                           |               |                    | Algorithm converged. | 0,03                 | 7,97  | 0,6246 |        | 2,00 | Algorithm converged. | 0,13                 | 31,76 |    |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |              |              |                          |              |              |               | NE   | NE  | NE           | NE             | NE                             |               |                    | NE                   | NE                   | NE    | -      | NE     | NE   | NE                   |                      |       |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                    |                  |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |      |                      |               |    |        |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |    |    |
|------------------------------------|------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|------|----------------------|---------------|----|--------|---------|--------------------------------|----------------------|----|----|
|                                    |                  |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |      |                      | Relative Risk |    |        |         | Relative Risk                  |                      |    |    |
| Infections and infestations        | Bronchitis       | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations        | Meningitis viral | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | -       | NE                             | NE                   | NE | NE |
| Infections and infestations        | Meningitis viral | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     |         | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations        | Sinusitis        | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations        | Sinusitis        | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                             | NE                   | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders |                  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | -       | NE                             | NE                   | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders |                  | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     |         | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Polydipsia       | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | -       | NE                             | NE                   | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Polydipsia       | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     |         | NE                             | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |             |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |    |         |                      |    |      |    |
|---|-------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|------|----------------------|--------------------------------|------|----|--------|----|---------|----------------------|----|------|----|
|   |             |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |      |                      | Relative Risk                  |      |    |        |    |         |                      |    |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |             | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                | 0,00 | NE | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. |    | 0,00 | NE |
|   |             | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                | 0,00 | NE | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. |    | 0,00 | NE |
|   | Arthralgia  | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   |    |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                | 0,00 | NE | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. |    | 0,00 | NE |
|   | Back pain   | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   |    |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                | 0,00 | NE | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. |    | 0,00 | NE |
|   | Pain in jaw | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   |    |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                              |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |       |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                      | Relative Risk |                                |                |                               |               |                      |                      |              |       |
|                             |                              |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 3          | 1,2 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 4,58         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,029       | 0,021        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,13          | 4,48                           | 0,7608         |                               |               | 1,32                 | Algorithm converged. | 0,22         | 7,79  |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,12         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,021       | 0,013        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02                           | 0,6289         |                               |               | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,12         | 31,35 |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,12         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,021       | 0,013        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02                           | 0,6289         |                               |               | 1,98                 | Algorithm converged. | 0,12         | 31,35 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Infections and infestations |                              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Infections and infestations |                              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 2,78         | -0,012        | Algorithm converged.  | -0,034       | 0,011        | 0,25          | Algorithm converged. | 0,02          | 2,76                           | 0,2598         |                               |               | 3,95                 | Algorithm converged. | 0,36         | 43,19 |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |       |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE             | NE                            |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Infections and infestations | Sinusitis                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Infections and infestations | Sinusitis                    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE                             | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |   |    |               |    | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |               |    |    |      |                      |        |         |                      |    |    |    |      |    |    |    |    |
|---|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|--------------------------------|----------------------|---------------|----|----|------|----------------------|--------|---------|----------------------|----|----|----|------|----|----|----|----|
|   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |                                |                      | Relative Risk |    |    |      |                      |        |         |                      |    |    |    |      |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                             | NE                   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | NE                             | Algorithm converged. |               |    |    | NE   | Algorithm converged. |        |         |                      | NE | NE | NE | NE   |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                             | NE                   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE | NE | NE | NE   |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia        | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | NE                             | Algorithm converged. |               |    |    | NE   | Algorithm converged. |        |         |                      | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                             | NE                   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | 0,00                           | Algorithm converged. |               |    |    | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 | NE |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                             | NE                   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia        | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | 0,00                           | Algorithm converged. |               |    |    | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 | NE |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain         | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                             | NE                   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain         | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | 0,00                           | Algorithm converged. |               |    |    | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 | NE |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw       | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                             | NE                   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw       | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | 0,00                           | Algorithm converged. |               |    |    | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 | NE |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                       |       | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |              |              |               |                      |              |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|-----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                       | Level | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |              |              | Relative Risk |                      |              |              | Relative Risk                  |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term |       | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | % | Odds Ratio                     | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Infections and infestations |                       | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             | NE                            | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations | Otitis media          | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             | NE                            | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                       |        | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |      |            |     |          |      |            |   | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |  |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |               |              |  |  |
|-----------------------------|-----------------------|--------|--------------------------------|------|------------|-----|----------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|---------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|---------------|--------------|--|--|
|                             |                       |        | (N=610)                        |      |            |     | (N=309)  |      |            |   | Odds Ratio                     |  |              |               | Absolute Risk Difference |              |               |              | Relative Risk |                |                               |               | Relative Risk |              |  |  |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level  | Patients                       |      | with Event |     | Patients |      | with Event |   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL  | 95% Upper CL |  |  |
| Infections and infestations |                       | Male   | 295                            | 48,4 | 0          | 0,0 | 146      | 47,2 | 0          | 0 | NE                             | NE   | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE            | NE           | NE            | NE             | -                             | NE            | NE            | NE           |  |  |
| Infections and infestations |                       | Female | 315                            | 51,6 | 1          | 0,3 | 163      | 52,8 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |               |              |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media          | Male   | 295                            | 48,4 | 0          | 0,0 | 146      | 47,2 | 0          | 0 | NE                             | NE   | NE           | NE            | NE                       | NE           | NE            | NE           | NE            | NE             | -                             | NE            | NE            | NE           |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media          | Female | 315                            | 51,6 | 1          | 0,3 | 163      | 52,8 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |               |              |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_soc\_sg\_AEG4\_SEAC.xls  
 02JUL2020 11:27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |   |              |               |               |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|---------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |   |              |               | Relative Risk |              |                |                               | Relative Risk                  |                      |                      |    |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                  | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         |    |    |
| Infections and infestations |                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE                   |    |    |
| Infections and infestations |                       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36,815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE            | NE            | NE           | NE             | NE                            | NE                             | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Otitis media          | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0 | NE                             | NE   | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | -                             | NE                             | NE                   | NE                   |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media          | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36,815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE            | NE            | NE           | NE             | NE                            | NE                             | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                       |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                       |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |                                |              |                | Relative Risk                 |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Infections and infestations |                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Infections and infestations |                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations | Otitis media          | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0 | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations | Otitis media          | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_soc\_sg\_AEG4\_SEAC.xls  
 02JUL2020 11:27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                       |       | Patients (N=610) |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |   |              |              |               |              |              |                      |                               |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |  |  |
|-----------------------------|-----------------------|-------|------------------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|--|--|
|                             |                       |       | Patients         |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference  |              |              | Relative Risk |              |              |                      |                               |               | Relative Risk                  |              |  |  |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level | n                | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL |  |  |
| Infections and infestations |                       | <= 11 | 163              | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0 | NE                             | NE   | NE           | NE  | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE                   | -                             | NE            | NE                             | NE           |  |  |
| Infections and infestations |                       | >= 12 | 447              | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE           | NE            | NE           | NE           | Algorithm converged. | NE                            | NE            | NE                             | NE           |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media          | <= 11 | 163              | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0 | NE                             | NE   | NE           | NE  | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE                   | -                             | NE            | NE                             | NE           |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media          | >= 12 | 447              | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              | NE           | NE            | NE           | NE           | Algorithm converged. | NE                            | NE            | NE                             | NE           |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                       |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |    |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |               |                      |              |              |    |
|                             |                       |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Infections and infestations |                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0 | NE                             |  |              |                          | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Infections and infestations | Otitis media          | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0 | NE                             |  |              |                          | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           |    |
| Infections and infestations | Otitis media          | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_ae\_soc\_sg\_AEG4\_SEAC.xls  
 02JUL2020 11:27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                              |       | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |              |              |               |  |              |              |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |                    |                      |              |       |
|-----------------------------|------------------------------|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|--|--------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|                             |                              |       | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |              |              | Relative Risk |  |              |              |                | Relative Risk                  |               |                    |                      |              |       |
| MedDRA System               | MedDRA Preferred Term        | Level | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| Gastrointestinal disorders  |                              | n/a   | 610      | 100,0 | 3          | 0,5 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | 0,76                           |              |              |                          |              |              |               | Algorithm converged.                               | -0,012       | 0,009        | 0,76           |                                | NE            | 1,32               | Algorithm converged. | 0,22         | 7,84  |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | 0,51                           | 0,03         | 8,11         | -0,002                   |              |              |               | Algorithm converged.                               | -0,009       | 0,006        | 0,51           |                                | NE            | 1,97               | Algorithm converged. | 0,12         | 31,45 |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                |                                | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | 0,51                           | 0,03         | 8,11         | -0,002                   |              |              |               | Algorithm converged.                               | -0,009       | 0,006        | 0,51           |                                | NE            | 1,97               | Algorithm converged. | 0,12         | 31,45 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                |                                | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE    |
| Infections and infestations |                              | n/a   | 610      | 100,0 | 2          | 0,3 | 309             | 100,0 | 2          | 0,6 | 0,50                           | 0,07         | 3,60         | -0,003                   |              |              |               | Algorithm converged.                               | -0,013       | 0,007        | 0,51           |                                | NE            | 1,97               | Algorithm converged. | 0,28         | 13,95 |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | n/a   | 610      | 100,0 | 0          | 0,0 | 309             | 100,0 | 1          | 0,3 | *                              |              |              |                          |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                |                                | NE            | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | n/a   | 610      | 100,0 | 1          | 0,2 | 309             | 100,0 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                |                                | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                              |        | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |               |               |   |              |              |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |                      |                      |              |    |    |
|-----------------------------|------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---|--------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|----|
|                             |                              |        | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              | Relative Risk |               |   |              |              | Relative Risk  |                                |               |                      |                      |              |    |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level  | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.554381428 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |                |                                | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Female | 315      | 51,6 | 2          | 0,6 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | 0,51                           | 0,07         | 3,69                     | -0,006        | -0,025       | 0,013         | 0,52          | Algorithm converged.  | -0,025       | 0,013        | 0,52           |                                | 1,93          | Algorithm converged. | 0,27                 | 13,59        |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | 0,03         | 8,30                     | -0,003        | -0,016       | 0,011         | 0,52          | Algorithm converged.  | -0,016       | 0,011        | 0,52           |                                | 1,93          | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,70        |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.554381428 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |                |                                | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE             |                                | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | 0,52                           | 0,03         | 8,30                     | -0,003        | -0,016       | 0,011         | 0,52          | Algorithm converged.  | -0,016       | 0,011        | 0,52           |                                | 1,93          | Algorithm converged. | 0,12                 | 30,70        |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | Female | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |                |                                |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |    |
| Infections and infestations |                              | Male   | 295      | 48,4 | 1          | 0,3 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | *                              |              |                          |               |              |               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.639030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |                |                                | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                  | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |        |  |        |                          |        |    |                      |   |        |      |        | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |        |      |         |                      |                      |       |    |
|---|------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|--------|----|----------------------|---|--------|------|--------|--------------------------------|----------------------|------|--------|--------|------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                  | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |        |  |        | Absolute Risk Difference |        |    |                      | Relative Risk   |        |      |        | Relative Risk                  |                      |      |        |        |      |         |                      |                      |       |    |
| Event   | Sex              | N        | %    | N          | %   | N               | %    | N          | %   | OR                             | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR | 95% CI               | OR  | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                             | 95% CI               | OR   | 95% CI |        |      |         |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations                     | Female           | 315      | 51,6 | 1          | 0,3 | 163             | 52,8 | 2          | 1,2 | 0,26                           |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02   | 2,85                     | -0,009 |    | Algorithm converged. | -0,027  | 0,009  | 0,26 |        | Algorithm converged.           | 0,02                 | 2,83 | 0,2682 |        | 3,87 |         | Algorithm converged. | 0,35                 | 42,31 |    |
| Infections and infestations                     | Bronchitis       | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE                   | NE  | NE     | NE   |        | NE                             | NE                   | NE   | NE     |        | -    | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                     | Bronchitis       | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 1   | 0,6                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |      | 0,00   |                                | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 |      | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations                     | Meningitis viral | Male     | 295  | 48,4       | 1   | 0,3             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |      | NE     |                                | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infections and infestations                     | Meningitis viral | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE                   | NE  | NE     | NE   |        | NE                             | NE                   | NE   | NE     |        | NE   | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                     | Otitis media     | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE                   | NE  | NE     | NE   |        | NE                             | NE                   | NE   | NE     |        | -    | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                     | Otitis media     | Female   | 315  | 51,6       | 1   | 0,3             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |      | NE     |                                | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE      |                      | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE                   | NE  | NE     | NE   |        | NE                             | NE                   | NE   | NE     |        | -    | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | Female   | 315  | 51,6       | 0   | 0,0             | 163  | 52,8       | 1   | 0,6                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |      | 0,00   |                                | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 |      | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE                   | NE  | NE     | NE   |        | NE                             | NE                   | NE   | NE     |        | -    | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | Female   | 315  | 51,6       | 1   | 0,3             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |      | NE     |                                | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE      |                      | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE                   | NE  | NE     | NE   |        | NE                             | NE                   | NE   | NE     |        | -    | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | Female   | 315  | 51,6       | 1   | 0,3             | 163  | 52,8       | 0   | 0,0                            | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |      | NE     |                                | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     |      | NE      |                      | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                  | Male     | 295  | 48,4       | 0   | 0,0             | 146  | 47,2       | 0   | 0,0                            | NE     |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE                   | NE  | NE     | NE   |        | NE                             | NE                   | NE   | NE     |        | -    | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                    | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |    |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |         |                      |      |    |    |
|---|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----|------|--------------------------------|------|----|--------|---------|----------------------|------|----|----|
|   |                    | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |    |      | Relative Risk                  |      |    |        |         |                      |      |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Female             | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia Male    | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia Female  | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain Male     | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain Female   | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw Male   | 295      | 48,4 | 0          | 0,0 | 146             | 47,2 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw Female | 315      | 51,6 | 0          | 0,0 | 163             | 52,8 | 1          | 0,6 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |       |
|-----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk |                                |                |                               |               |                    |                      |              |       |
|                             |                              |             | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| Gastrointestinal disorders  |                              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 18 years | 534      | 87,5 | 3          | 0,6 | 268             | 86,7 | 2          | 0,7 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 4,52         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,014       | 0,010        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,13          | 4,48                           | 0,7550         |                               |               | 1,33               | Algorithm converged. | 0,22         | 7,90  |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,04         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,010       | 0,006        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03          | 7,99                           | 0,6254         |                               |               | 1,99               | Algorithm converged. | 0,13         | 31,73 |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 8,04         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,010       | 0,006        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03          | 7,99                           | 0,6254         |                               |               | 1,99               | Algorithm converged. | 0,13         | 31,73 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Infections and infestations |                              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 1          | 2,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               |                                |                |                               |               | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |
| Infections and infestations |                              | >= 18 years | 534      | 87,5 | 2          | 0,4 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | 1,00                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 11,12        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,009       | 0,009        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,09          | 11,02                          | 0,9976         |                               |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,09         | 10,94 |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C
ENDPOINT: AEs Grade >= 3
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40815
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Age -1, Patients with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include Infections and infestations (Bronchitis, Meningitis viral, Otitis media, Sinusitis) and Metabolism and nutrition disorders (Polydipsia) for < 18 years and >= 18 years age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|   |             |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |             |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |             | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |             | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 18 years | 534      | 87,5 | 0          | 0,0 | 268             | 86,7 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|                             |                              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |                      |       |    |
|-----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk |                                |                |                               |               |                    |                      |                      |       |    |
|                             |                              |             | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         |       |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | NE            | -                  | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 20 years | 506      | 83,0 | 3          | 0,6 | 255             | 82,5 | 2          | 0,8 | 0,75                           |                    | 0,13                     | 4,54         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,015        | 0,011        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,13          | 4,50                           | 0,7584         |                               |               | 1,32               | Algorithm converged. | 0,22                 | 7,87  |    |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |                    | 0,03                     | 8,07         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,011        | 0,007        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02                           | 0,6275         |                               |               | 1,98               | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,59 |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |                    |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               |                                |                |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           |                    | 0,03                     | 8,07         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,011        | 0,007        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03          | 8,02                           | 0,6275         |                               |               | 1,98               | Algorithm converged. | 0,12                 | 31,59 |    |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              |                    |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               |                                |                |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations |                              | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              |                    |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               |                                |                |                               |               | -                  | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations |                              | >= 20 years | 506      | 83,0 | 2          | 0,4 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | 1,01                           |                    | 0,09                     | 11,17        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,009        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,09          | 11,06                          | 0,9949         |                               |               | 0,99               | Algorithm converged. | 0,09                 | 10,89 |    |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              |                    |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               |                                |                |                               |               | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                             | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -2

|   |                  |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |    |    |    |   |  |  |  |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |    |         |                      |      |    |
|---|------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---|--|--|--|------|--------------------------------|------|----|--------|----|---------|----------------------|------|----|
|   |                  |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk   |  |  |  |      | Relative Risk                  |      |    |        |    |         |                      |      |    |
| Infections and infestations                     | Meningitis viral | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations                     | Otitis media     | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE |   |  |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Infections and infestations                     | Otitis media     | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 1          | 1,9 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.457647975 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations                     | Sinusitis        | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE |   |  |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE |   |  |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              |                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE |   |  |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | NE   | Algorithm converged.           | NE   | NE | NE     | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                  | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE |   |  |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                  | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 | >  | 999.99  | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia       | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE |   |  |  |  | NE   | NE                             | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia       | >= 20 years | 506      | 83,0 | 0          | 0,0 | 255             | 82,5 | 1          | 0,4 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | 0,00 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE | 0,9999 | >  | 999.99  | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                              |       | N=610    |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |              |                          |  |              |               |               |                      |              |              |                | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |               |                      |              |              |
|-----------------------------|------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                              |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |              |              | Absolute Risk Difference |  |              | Relative Risk |               |                      |              |              |                | Relative Risk                  |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Gastrointestinal disorders  |                              | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | 0,52                           | 0,03         | 8,39         | -0,006                   | Convergence criterion (GCONV=IE=8) satisfied.      | -0,031       | 0,020         | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,23         | 0,6437         | -                              | 1,92          | Algorithm converged. | 0,12         | 30,28        |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 1,00                           | 0,09         | 11,11        | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=IE=8) satisfied.      | -0,011       | 0,011         | 1,00          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,99        | 0,9985         |                                | 1,00          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,94        |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Diarrhoea                    | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 0,50                           | 0,03         | 8,03         | -0,002                   | Convergence criterion (GCONV=IE=8) satisfied.      | -0,012       | 0,008         | 0,50          | Algorithm converged. | 0,03         | 7,97         | 0,6246         |                                | 2,00          | Algorithm converged. | 0,13         | 31,76        |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                                | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | 0,52                           | 0,03         | 8,39         | -0,006                   | Convergence criterion (GCONV=IE=8) satisfied.      | -0,031       | 0,020         | 0,52          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,23         | 0,6437         | -                              | 1,92          | Algorithm converged. | 0,12         | 30,28        |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea                       | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | <= 11 | 163      | 26,7 | 1          | 0,6 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                     | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Infections and infestations |                              | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         | -                              | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Infections and infestations |                              | >= 12 | 447      | 73,3 | 2          | 0,4 | 224             | 72,5 | 1          | 0,4 | 1,00                           | 0,09         | 11,11        | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=IE=8) satisfied.      | -0,011       | 0,011         | 1,00          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,99        | 0,9985         |                                | 1,00          | Algorithm converged. | 0,09         | 10,94        |
| Infections and infestations | Bronchitis                   | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE           | NE           | NE                       | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | -                              | NE            | NE                   | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                                    |                  | N=610    |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |    |   |    |    |    |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |    |    |    |
|------------------------------------|------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|----|--|----|---|----|----|----|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|----|----|----|
|                                    |                  | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |    |  |    | Absolute Risk Difference  |    |    |    | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |         |                      |                      |    |    |    |
| Infections and infestations        | Bronchitis       | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 1 | 0,4                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Infections and infestations        | Meningitis viral | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Infections and infestations        | Meningitis viral | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.19972475 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |    |    |    |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Infections and infestations        | Otitis media     | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Infections and infestations        | Otitis media     | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724811 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |    |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Infections and infestations        | Sinusitis        | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386637 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Infections and infestations        | Sinusitis        | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                  | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | -                    | NE                   | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders |                  | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |    |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                             | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Polydipsia       | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 0 | 0,0                            | NE |  | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE      | -                    | NE                   | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |            | (N=610)  |     |            |   | Placebo (N=309) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |    |  |    |                          |    |   |  |               |    |      |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |    |      |                      |    |    |  |
|---|------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|----|--|----|--------------------------|----|---|--|---------------|----|------|----------------------|--------------------------------|----|----|------|----------------------|----|----|--|
|   |            | Patients |     | with Event |   | Patients        |     | with Event |   | Odds Ratio                     |    |  |    | Absolute Risk Difference |    |   |  | Relative Risk |    |      |                      | Relative Risk                  |    |    |      |                      |    |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia | >= 12    | 447 | 73,3       | 1 | 0,2             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.199724689 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |               |    | NE   | Algorithm converged. |                                |    |    | NE   | Algorithm converged. |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                |    |    | 0,00 | - >999.99            |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |            | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE                       | NE |   |  |               | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE | NE   | NE                   | NE | NE |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                |    |    | 0,00 | - >999.99            |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE                       | NE |   |  |               | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE | NE   | NE                   | NE |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain  | <= 11    | 163 | 26,7       | 0 | 0,0             | 85  | 27,5       | 1 | 1,2                            | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                |    |    | 0,00 | - >999.99            |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain  | >= 12    | 447 | 73,3       | 0 | 0,0             | 224 | 72,5       | 0 | 0,0                            | NE | NE   | NE | NE                       | NE |   |  |               | NE | NE   | NE                   | NE                             | NE | NE | NE   | NE                   | NE |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |             |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |    |                          |   |    |    |               |      |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |    |
|---|-------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|----|----|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|----|
|   |             |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |    | Absolute Risk Difference |   |    |    | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                  |        |    |         |                      |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 1          | 1,2 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 26.389386733 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
|   | Pain in jaw | >= 12 | 447      | 73,3 | 0          | 0,0 | 224             | 72,5 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE | NE                       | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                             | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Geographic region

| MedDRA System<br>Organ Class | MedDRA<br>Preferred Term     | Level             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|------------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                              |                              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              |              | Relative Risk                  |                               | Relative Risk |                      |              |              |
|                              |                              |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Gastrointestinal disorders   |                              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders   |                              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 3          | 1,2 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,76                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 4,58                     | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,029        | 0,021        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,13         | 4,48         | 0,7608                         |                               | 1,32          | Algorithm converged. | 0,22         | 7,79         |
| Gastrointestinal disorders   | Diarrhoea                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders   | Diarrhoea                    | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,12                     | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,021        | 0,013        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,02         | 0,6289                         |                               | 1,98          | Algorithm converged. | 0,12         | 31,35        |
| Gastrointestinal disorders   | Incarcerated inguinal hernia | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders   | Incarcerated inguinal hernia | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders   | Nausea                       | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders   | Nausea                       | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 8,12                     | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,021        | 0,013        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,03         | 8,02         | 0,6289                         |                               | 1,98          | Algorithm converged. | 0,12         | 31,35        |
| Gastrointestinal disorders   | Vomiting                     | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders   | Vomiting                     | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations  |                              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations  |                              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 2          | 0,8 | 129             | 41,7 | 2          | 1,6 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 3,60                     | -0,008        | Algorithm converged.  | -0,032        | 0,016        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,07         | 3,55         | 0,4931                         |                               | 1,98          | Algorithm converged. | 0,28         | 13,87        |
| Infections and infestations  | Bronchitis                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations  | Bronchitis                   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Infections and infestations  | Meningitis viral             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations  | Meningitis viral             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations  | Otitis media                 | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations  | Otitis media                 | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              |               | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations  | Sinusitis                    | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | -                              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |             |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|---|-------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|--------------------------------|----|--|--|
|   |             |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                  |    |  |  |
|   |             |                   |          |      |            |     |                 |      |            |     |                                |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      |                                |    |  |  |
| Infections and infestations                     | Sinusitis   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |    |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              |             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              |             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Polydipsia  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0,0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |    |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia  | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |    |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain   | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                             |    |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0,0 | NE                             | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                             | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |             |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |   |   |                          |                      |      |    |               |         | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |      |               |  |  |  |
|---|-------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|---|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|--------------------------------|------|---------------|--|--|--|
|   |             |                   | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |     | Odds Ratio                     |  |   |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                                |      | Relative Risk |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | Rest of the world | 255      | 41,8 | 0          | 0,0 | 129             | 41,7 | 1          | 0,8 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged.           | 0,00 | NE            |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                              |                       | (N=610) |          |       |            | Placebo (N=309) |          |       |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |                    |  |                          |               |                    |              |               |               |                    |                      |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |              |              |    |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|---------|----------|-------|------------|-----------------|----------|-------|------------|--------------------------------|--------------------|--|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class   |                              | MedDRA Preferred Term | Level   | Patients |       | with Event |                 | Patients |       | with Event |                                | Odds Ratio         |  | Absolute Risk Difference |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |                      | Relative Risk |                                |                               |               |                    |              |              |    |
|                             |                              |                       | n       | %        | n     | %          | n               | %        | n     | %          | Odds Ratio                     | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL  | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              |                       | n/a     | 610      | 100,0 | 1          | 0,2             | 309      | 100,0 | 0          | 0                              | *                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    |              |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia |                       | n/a     | 610      | 100,0 | 1          | 0,2             | 309      | 100,0 | 0          | 0                              | *                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    |              |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                              |                       | n/a     | 610      | 100,0 | 1          | 0,2             | 309      | 100,0 | 0          | 0                              | *                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    |              |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Meningitis viral             |                       | n/a     | 610      | 100,0 | 1          | 0,2             | 309      | 100,0 | 0          | 0                              | *                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |                    |              |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE            | NE                             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                              |                       | (N=610) |          |   |            | Placebo (N=309) |          |   |            | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |    |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|---------|----------|---|------------|-----------------|----------|---|------------|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class   |                              | MedDRA Preferred Term | Level   | Patients |   | with Event |                 | Patients |   | with Event |                                | Odds Ratio   |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              |                                | Relative Risk  |                               |               |                      |              |              |    |
|                             |                              |                       | n       | %        | n | %          | n               | %        | n | %          | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              |                       | 295     | 48,4     | 1 | 0,3        | 146             | 47,2     | 0 | 0          | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.554381428 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              |                       | 315     | 51,6     | 0 | 0,0        | 163             | 52,8     | 0 | 0          | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Male                  | 295     | 48,4     | 1 | 0,3        | 146             | 47,2     | 0 | 0          | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.554381428 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Female                | 315     | 51,6     | 0 | 0,0        | 163             | 52,8     | 0 | 0          | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                              |                       | 295     | 48,4     | 1 | 0,3        | 146             | 47,2     | 0 | 0          | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Infections and infestations |                              |                       | 315     | 51,6     | 0 | 0,0        | 163             | 52,8     | 0 | 0          | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | Male                  | 295     | 48,4     | 1 | 0,3        | 146             | 47,2     | 0 | 0          | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.839030267 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | Female                | 315     | 51,6     | 0 | 0,0        | 163             | 52,8     | 0 | 0          | NE                             |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age -1

|                             |                              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      |               |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |                      |              |    |
|-----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
|                             |                              |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk |              |                                |                               |               |                    |                      |              |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                 | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Gastrointestinal disorders  |                              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                             |                               | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE           | NE                             |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           |                                | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 34.650280569 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE           | NE                             |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Infections and infestations |                              | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           |                                | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |    |
| Infections and infestations |                              | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE           | NE                             |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | < 18 years  | 76       | 12,5 | 0          | 0,0 | 41              | 13,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           |                                | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |    |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | >= 18 years | 534      | 87,5 | 1          | 0,2 | 268             | 86,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 36.815923104 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE           | NE                             |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Age -2

|                             |                              |             | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |
|-----------------------------|------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                              |             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                  |              |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level       | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Gastrointestinal disorders  |                              | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations |                              | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations |                              | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | < 20 years  | 104      | 17,0 | 0          | 0,0 | 54              | 17,5 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                             | NE           | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | >= 20 years | 506      | 83,0 | 1          | 0,2 | 255             | 82,5 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                             | NE           | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                              |       | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |              |  |  |
|-----------------------------|------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|--|--|
|                             |                              |       | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |              |              | Relative Risk |              |              |                | Relative Risk                 |               |                                |              |  |  |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL                   | 95% Upper CL |  |  |
| Gastrointestinal disorders  |                              | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                             | NE           |  |  |
| Gastrointestinal disorders  |                              | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                             |                              |       |          |      |            |     |                 |      |            |   |                                |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                             | NE           |  |  |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                             |                              |       |          |      |            |     |                 |      |            |   |                                |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Infections and infestations |                              | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                             | NE           |  |  |
| Infections and infestations |                              | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                             |                              |       |          |      |            |     |                 |      |            |   |                                |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | <= 11 | 163      | 26,7 | 0          | 0,0 | 85              | 27,5 | 0          | 0 | NE                             | NE           | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                             | NE           |  |  |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | >= 12 | 447      | 73,3 | 1          | 0,2 | 224             | 72,5 | 0          | 0 | *                              |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |
|                             |                              |       |          |      |            |     |                 |      |            |   |                                |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                               |               |                                |              |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                              |                   | (N=610)  |      |            |     | Placebo (N=309) |      |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |  |                          |              |               |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|---|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term        | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients        |      | with Event |   | Odds Ratio                     |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              |                                | Relative Risk  |                               |               |                      |              |              |
|                             |                              |                   | n        | %    | n          | %   | n               | %    | n          | % | Odds Ratio                     | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  |                              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders  | Incarcerated inguinal hernia | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations |                              | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations |                              | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | Japan/Asia        | 355      | 58,2 | 0          | 0,0 | 180             | 58,3 | 0          | 0 | NE                             |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                             | -              | NE                            | NE            | NE                   | NE           |              |
| Infections and infestations | Meningitis viral             | Rest of the world | 255      | 41,8 | 1          | 0,4 | 129             | 41,7 | 0          | 0 | *                              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                             | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

## **Subgruppenanalysen JapicCTI-153090**

### *Verträglichkeit*

#### Spezifische Verträglichkeit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Hepatic Disorders  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |       |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |                      |              |       |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 9          | 1,5 | 309             | 100,0 | 6          | 1,9 | 0,76                           |              |                          | -0,005        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27         | 2,14          | 0,76          | Algorithm converged. | -0,023       | 0,013                          | 0,76           | 0,5991                        |               | 1,32               | Algorithm converged. | 0,47         | 3,66  |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 7          | 2,4 | 146             | 47,2  | 5          | 3,4 | 0,69                           |              |                          | -0,011        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,20          | 0,69          | Algorithm converged. | -0,045       | 0,024                          | 0,69           | 0,5247                        | -             | 1,44               | Algorithm converged. | 0,47         | 4,47  |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 2          | 0,6 | 163             | 52,8  | 1          | 0,6 | 1,03                           |              |                          | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 11,50         | 1,03          | Algorithm converged. | -0,015       | 0,015                          | 1,03           | 0,9776                        |               | 0,97               | Algorithm converged. | 0,09         | 10,58 |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 1          | 1,3 | 41              | 13,3  | 2          | 4,9 | 0,26                           |              |                          | -0,036        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 2,96          | 0,27          | Algorithm converged. | -0,106       | 0,035                          | 0,27           | 0,2786                        | -             | 3,71               | Algorithm converged. | 0,35         | 39,67 |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 8          | 1,5 | 268             | 86,7  | 4          | 1,5 | 1,00                           |              |                          | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 3,36          | 1,00          | Algorithm converged. | -0,018       | 0,018                          | 1,00           | 0,9951                        |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,30         | 3,28  |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 3          | 2,9 | 54              | 17,5  | 2          | 3,7 | 0,77                           |              |                          | -0,008        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 4,77          | 0,78          | Algorithm converged. | -0,068       | 0,052                          | 0,78           | 0,7806                        | -             | 1,28               | Algorithm converged. | 0,22         | 7,45  |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 6          | 1,2 | 255             | 82,5  | 4          | 1,6 | 0,75                           |              |                          | -0,004        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,69          | 0,76          | Algorithm converged. | -0,022       | 0,014                          | 0,76           | 0,6624                        |               | 1,32               | Algorithm converged. | 0,38         | 4,65  |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 1          | 0,6 | 85              | 27,5  | 3          | 3,5 | 0,17                           |              |                          | -0,029        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 1,65          | 0,17          | Algorithm converged. | -0,070       | 0,012                          | 0,17           | 0,1271                        | -             | 5,75               | Algorithm converged. | 0,61         | 54,47 |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 8          | 1,8 | 224             | 72,5  | 3          | 1,3 | 1,34                           |              |                          | 0,005         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35         | 5,11          | 1,34          | Algorithm converged. | -0,015       | 0,024                          | 1,34           | 0,6662                        |               | 0,75               | Algorithm converged. | 0,20         | 2,79  |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 8          | 2,3 | 180             | 58,3  | 5          | 2,8 | 0,81                           |              |                          | -0,005        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26         | 2,50          | 0,81          | Algorithm converged. | -0,034       | 0,023                          | 0,81           | 0,7101                        | -             | 1,23               | Algorithm converged. | 0,41         | 3,71  |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 1          | 0,4 | 129             | 41,7  | 1          | 0,8 | 0,50                           |              |                          | -0,004        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03         | 8,12          | 0,51          | Algorithm converged. | -0,021       | 0,013                          | 0,51           | 0,6289                        |               | 1,98               | Algorithm converged. | 0,12         | 31,35 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade 1-2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |       |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |                      |              |       |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 9          | 1,5 | 309             | 100,0 | 6          | 1,9 | 0,76                           |              |                          | -0,005        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27         | 2,14          | 0,76          | Algorithm converged. | -0,023       | 0,013                          | 0,76           | 0,5991                        |               | 1,32               | Algorithm converged. | 0,47         | 3,66  |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 7          | 2,4 | 146             | 47,2  | 5          | 3,4 | 0,69                           |              |                          | -0,011        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,20          | 0,69          | Algorithm converged. | -0,045       | 0,024                          | 0,69           | 0,5247                        | -             | 1,44               | Algorithm converged. | 0,47         | 4,47  |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 2          | 0,6 | 163             | 52,8  | 1          | 0,6 | 1,03                           |              |                          | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 11,50         | 1,03          | Algorithm converged. | -0,015       | 0,015                          | 1,03           | 0,9776                        |               | 0,97               | Algorithm converged. | 0,09         | 10,58 |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 1          | 1,3 | 41              | 13,3  | 2          | 4,9 | 0,26                           |              |                          | -0,036        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 2,96          | 0,27          | Algorithm converged. | -0,106       | 0,035                          | 0,27           | 0,2786                        | -             | 3,71               | Algorithm converged. | 0,35         | 39,67 |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 8          | 1,5 | 268             | 86,7  | 4          | 1,5 | 1,00                           |              |                          | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 3,36          | 1,00          | Algorithm converged. | -0,018       | 0,018                          | 1,00           | 0,9951                        |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,30         | 3,28  |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 3          | 2,9 | 54              | 17,5  | 2          | 3,7 | 0,77                           |              |                          | -0,008        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 4,77          | 0,78          | Algorithm converged. | -0,068       | 0,052                          | 0,78           | 0,7806                        | -             | 1,28               | Algorithm converged. | 0,22         | 7,45  |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 6          | 1,2 | 255             | 82,5  | 4          | 1,6 | 0,75                           |              |                          | -0,004        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,69          | 0,76          | Algorithm converged. | -0,022       | 0,014                          | 0,76           | 0,6624                        |               | 1,32               | Algorithm converged. | 0,38         | 4,65  |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 1          | 0,6 | 85              | 27,5  | 3          | 3,5 | 0,17                           |              |                          | -0,029        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 1,65          | 0,17          | Algorithm converged. | -0,070       | 0,012                          | 0,17           | 0,1271                        | -             | 5,75               | Algorithm converged. | 0,61         | 54,47 |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 8          | 1,8 | 224             | 72,5  | 3          | 1,3 | 1,34                           |              |                          | 0,005         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35         | 5,11          | 1,34          | Algorithm converged. | -0,015       | 0,024                          | 1,34           | 0,6662                        |               | 0,75               | Algorithm converged. | 0,20         | 2,79  |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 8          | 2,3 | 180             | 58,3  | 5          | 2,8 | 0,81                           |              |                          | -0,005        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26         | 2,50          | 0,81          | Algorithm converged. | -0,034       | 0,023                          | 0,81           | 0,7101                        | -             | 1,23               | Algorithm converged. | 0,41         | 3,71  |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 1          | 0,4 | 129             | 41,7  | 1          | 0,8 | 0,50                           |              |                          | -0,004        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03         | 8,12          | 0,51          | Algorithm converged. | -0,021       | 0,013                          | 0,51           | 0,6289                        |               | 1,98               | Algorithm converged. | 0,12         | 31,35 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |   |              |              |                          |                      |              |              |               |                      |              |              |                |                               | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                    |                      |              |       |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|---|--------------|--------------|--------------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |   |              |              | Absolute Risk Difference |                      |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                |                               | Relative Risk                  |                    |                      |              |       |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                  | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 7          | 1,1 | 309             | 100,0 | 6          | 1,9 | 0,59                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 1,76         | -0,008                   | Algorithm converged. | -0,025       | 0,010        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,20         | 1,74         | 0,3406         |                               |                                | 1,69               | Algorithm converged. | 0,57         | 4,99  |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 3          | 1,0 | 146             | 47,2  | 3          | 2,1 | 0,49                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 2,46         | -0,010                   | Algorithm converged. | -0,036       | 0,015        | 0,49          | Algorithm converged. | 0,10         | 2,42         | 0,3853         |                               | -                              | 2,02               | Algorithm converged. | 0,41         | 9,89  |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 4          | 1,3 | 163             | 52,8  | 3          | 1,8 | 0,69                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 3,10         | -0,006                   | Algorithm converged. | -0,030       | 0,018        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,16         | 3,05         | 0,6242         |                               |                                | 1,45               | Algorithm converged. | 0,33         | 6,40  |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 1          | 1,3 | 41              | 13,3  | 2          | 4,9 | 0,26                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 2,96         | -0,036                   | Algorithm converged. | -0,106       | 0,035        | 0,27          | Algorithm converged. | 0,03         | 2,89         | 0,2786         |                               | -                              | 3,71               | Algorithm converged. | 0,35         | 39,67 |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 6          | 1,1 | 268             | 86,7  | 4          | 1,5 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,68         | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,021       | 0,013        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,21         | 2,64         | 0,6579         |                               |                                | 1,33               | Algorithm converged. | 0,38         | 4,67  |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 1          | 1,0 | 54              | 17,5  | 2          | 3,7 | 0,25                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 2,85         | -0,027                   | Algorithm converged. | -0,081       | 0,026        | 0,26          | Algorithm converged. | 0,02         | 2,80         | 0,2663         |                               | -                              | 3,85               | Algorithm converged. | 0,36         | 41,53 |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 6          | 1,2 | 255             | 82,5  | 4          | 1,6 | 0,75                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,69         | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,022       | 0,014        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,22         | 2,65         | 0,6624         |                               |                                | 1,32               | Algorithm converged. | 0,38         | 4,65  |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 3          | 1,8 | 85              | 27,5  | 2          | 2,4 | 0,78                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 4,75         | -0,005                   | Algorithm converged. | -0,043       | 0,033        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,13         | 4,59         | 0,7856         |                               | -                              | 1,28               | Algorithm converged. | 0,22         | 7,50  |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 4          | 0,9 | 224             | 72,5  | 4          | 1,8 | 0,50                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12         | 2,00         | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,028       | 0,011        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,13         | 1,99         | 0,3253         |                               |                                | 2,00               | Algorithm converged. | 0,50         | 7,91  |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 5          | 1,4 | 180             | 58,3  | 3          | 1,7 | 0,84                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 3,57         | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,025       | 0,020        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,20         | 3,50         | 0,8163         |                               | -                              | 1,18               | Algorithm converged. | 0,29         | 4,90  |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 2          | 0,8 | 129             | 41,7  | 3          | 2,3 | 0,33                           | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 2,01         | -0,015                   | Algorithm converged. | -0,044       | 0,013        | 0,34          | Algorithm converged. | 0,06         | 1,99         | 0,2305         |                               |                                | 2,97               | Algorithm converged. | 0,50         | 17,52 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. C  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade 1-2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40815

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                   | (N=610)  |       |            |     | Placebo (N=309) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Placebo |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Placebo vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |       |
|-------------------------------------|-------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|                                     |                   | Patients |       | with Event |     | Patients        |       | with Event |     | Odds Ratio                     |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                  |                |                               |               |                    |                      |              |       |
| Name                                | Level             | n        | %     | n          | %   | n               | %     | n          | %   | Odds Ratio                     | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| All                                 | n/a               | 610      | 100,0 | 7          | 1,1 | 309             | 100,0 | 6          | 1,9 | 0,59                           |              |                          | -0,008        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 1,76          | 0,59          | Algorithm converged. | -0,025       | 0,010                          | 0,59           | 0,3406                        | -             | 1,69               | Algorithm converged. | 0,57         | 4,99  |
| Sex                                 | Male              | 295      | 48,4  | 3          | 1,0 | 146             | 47,2  | 3          | 2,1 | 0,49                           |              |                          | -0,010        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 2,46          | 0,49          | Algorithm converged. | -0,036       | 0,015                          | 0,49           | 0,3853                        | -             | 2,02               | Algorithm converged. | 0,41         | 9,89  |
|                                     | Female            | 315      | 51,6  | 4          | 1,3 | 163             | 52,8  | 3          | 1,8 | 0,69                           |              |                          | -0,006        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 3,10          | 0,69          | Algorithm converged. | -0,030       | 0,018                          | 0,69           | 0,6242                        | -             | 1,45               | Algorithm converged. | 0,33         | 6,40  |
| Age -1                              | < 18 years        | 76       | 12,5  | 1          | 1,3 | 41              | 13,3  | 2          | 4,9 | 0,26                           |              |                          | -0,036        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 2,96          | 0,27          | Algorithm converged. | -0,106       | 0,035                          | 0,27           | 0,2786                        | -             | 3,71               | Algorithm converged. | 0,35         | 39,67 |
|                                     | >= 18 years       | 534      | 87,5  | 6          | 1,1 | 268             | 86,7  | 4          | 1,5 | 0,75                           |              |                          | -0,004        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,68          | 0,75          | Algorithm converged. | -0,021       | 0,013                          | 0,75           | 0,6579                        | -             | 1,33               | Algorithm converged. | 0,38         | 4,67  |
| Age -2                              | < 20 years        | 104      | 17,0  | 1          | 1,0 | 54              | 17,5  | 2          | 3,7 | 0,25                           |              |                          | -0,027        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 2,85          | 0,26          | Algorithm converged. | -0,081       | 0,026                          | 0,26           | 0,2663                        | -             | 3,85               | Algorithm converged. | 0,36         | 41,53 |
|                                     | >= 20 years       | 506      | 83,0  | 6          | 1,2 | 255             | 82,5  | 4          | 1,6 | 0,75                           |              |                          | -0,004        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21         | 2,69          | 0,76          | Algorithm converged. | -0,022       | 0,014                          | 0,76           | 0,6624                        | -             | 1,32               | Algorithm converged. | 0,38         | 4,65  |
| Composite symptom score at baseline | <= 11             | 163      | 26,7  | 3          | 1,8 | 85              | 27,5  | 2          | 2,4 | 0,78                           |              |                          | -0,005        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 4,75          | 0,78          | Algorithm converged. | -0,043       | 0,033                          | 0,78           | 0,7856                        | -             | 1,28               | Algorithm converged. | 0,22         | 7,50  |
|                                     | >= 12             | 447      | 73,3  | 4          | 0,9 | 224             | 72,5  | 4          | 1,8 | 0,50                           |              |                          | -0,009        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12         | 2,00          | 0,50          | Algorithm converged. | -0,028       | 0,011                          | 0,50           | 0,3253                        | -             | 2,00               | Algorithm converged. | 0,50         | 7,91  |
| Geographic region                   | Japan/Asia        | 355      | 58,2  | 5          | 1,4 | 180             | 58,3  | 3          | 1,7 | 0,84                           |              |                          | -0,003        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 3,57          | 0,85          | Algorithm converged. | -0,025       | 0,020                          | 0,85           | 0,8163                        | -             | 1,18               | Algorithm converged. | 0,29         | 4,90  |
|                                     | Rest of the world | 255      | 41,8  | 2          | 0,8 | 129             | 41,7  | 3          | 2,3 | 0,33                           |              |                          | -0,015        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 2,01          | 0,34          | Algorithm converged. | -0,044       | 0,013                          | 0,34           | 0,2305                        | -             | 2,97               | Algorithm converged. | 0,50         | 17,52 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

## **Subgruppenanalysen CAPSTONE-2**

### ***Wirksamkeit***

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level                | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |          |              |              |              |   |                  |         |               |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
|                                     |                      | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                                    |                         | log-rank |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value  | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
| All                                 | n/a                  | 385                        | 99,2 | 343                 | 89,1  | 42       | 10,9 | 43,1          | 38,4                | 46,6                | 73,2           | 67,2                    | 85,1                    | 388                 | 99,7 | 341                 | 87,9 | 47       | 12,1 | 42,8          | 38,4                | 45,3                | 81,0           | 69,4                               | 91,5                    | 0,8140   | 0,98         | 0,85         | 1,14         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5982  |               |
| Sex                                 | Male                 | 192                        | 49,5 | 180                 | 93,8  | 12       | 6,3  | 40,0          | 27,3                | 45,4                | 69,7           | 64,4                    | 77,8                    | 191                 | 49,1 | 173                 | 90,6 | 18       | 9,4  | 36,0          | 29,5                | 42,8                | 66,9           | 51,1                               | 89,3                    | 0,6675   | 0,96         | 0,77         | 1,18         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6813           | 0,8432  |               |
|                                     | Female               | 193                        | 49,7 | 163                 | 84,5  | 30       | 15,5 | 45,1          | 39,4                | 52,8                | 82,4           | 67,2                    | 100,0                   | 197                 | 50,6 | 168                 | 85,3 | 29       | 14,7 | 49,4          | 42,6                | 62,1                | 91,5           | 79,5                               | 102,9                   | 0,9012   | 1,01         | 0,82         | 1,26         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,4221  |               |
| Age                                 | < 18 years           | 13                         | 3,4  | 8                   | 61,5  | 5        | 38,5 | 60,7          | 23,2                | 188,3               | 188,3          | 52,8                    | NE                      | 17                  | 4,4  | 16                  | 94,1 | 1        | 5,9  | 56,9          | 29,9                | 72,7                | 73,4           | 55,7                               | 118,8                   | 0,0555   | 2,31         | 0,96         | 5,55         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0409           | 0,1992  |               |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 260                        | 67,0 | 233                 | 89,6  | 27       | 10,4 | 44,3          | 38,3                | 52,0                | 73,7           | 64,6                    | 88,2                    | 268                 | 68,9 | 238                 | 88,8 | 30       | 11,2 | 43,0          | 38,5                | 45,5                | 85,6           | 68,9                               | 95,9                    | 0,9507   | 1,01         | 0,84         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7285  |               |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 85                         | 21,9 | 75                  | 88,2  | 10       | 11,8 | 40,6          | 28,1                | 55,6                | 73,0           | 62,5                    | 90,9                    | 78                  | 20,1 | 67                  | 85,9 | 11       | 14,1 | 30,7          | 20,5                | 41,8                | 66,9           | 44,7                               | 102,8                   | 0,7466   | 0,95         | 0,68         | 1,32         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,8056  |               |
|                                     | >= 75 years          | 27                         | 7,0  | 27                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 26,2          | 16,5                | 45,1                | 65,1           | 39,4                    | 85,3                    | 25                  | 6,4  | 20                  | 80,0 | 5        | 20,0 | 47,4          | 9,3                 | 78,2                | 79,7           | 55,1                               | 123,2                   | 0,0344   | 0,54         | 0,30         | 0,96         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0466  |               |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 188                        | 48,5 | 181                 | 96,3  | 7        | 3,7  | 33,0          | 26,3                | 42,5                | 64,4           | 53,4                    | 68,6                    | 200                 | 51,4 | 180                 | 90,0 | 20       | 10,0 | 32,0          | 26,7                | 40,7                | 56,8           | 48,8                               | 67,7                    | 0,2388   | 0,88         | 0,72         | 1,09         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2008           | 0,6784  |               |
|                                     | >= 15                | 197                        | 50,8 | 162                 | 82,2  | 35       | 17,8 | 52,9          | 43,6                | 59,7                | 101,4          | 86,0                    | 115,9                   | 188                 | 48,3 | 161                 | 85,6 | 27       | 14,4 | 56,4          | 45,0                | 69,8                | 104,6          | 91,2                               | 118,6                   | 0,5567   | 1,07         | 0,86         | 1,33         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7811  |               |
| Geographic region                   | Asia                 | 159                        | 41,0 | 152                 | 95,6  | 7        | 4,4  | 32,5          | 24,9                | 42,8                | 64,4           | 53,1                    | 68,6                    | 152                 | 39,1 | 137                 | 90,1 | 15       | 9,9  | 29,6          | 20,5                | 37,0                | 51,0           | 44,1                               | 65,3                    | 0,7125   | 0,96         | 0,76         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5658           | 0,5863  |               |
|                                     | Rest of the world    | 226                        | 58,2 | 191                 | 84,5  | 35       | 15,5 | 48,6          | 42,6                | 56,4                | 92,1           | 77,0                    | 103,8                   | 236                 | 60,7 | 204                 | 86,4 | 32       | 13,6 | 54,5          | 45,0                | 64,0                | 101,1          | 90,4                               | 106,9                   | 0,7462   | 1,03         | 0,85         | 1,26         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5704  |               |
| Body weight                         | < 80 kg              | 238                        | 61,3 | 213                 | 89,5  | 25       | 10,5 | 44,4          | 38,6                | 52,0                | 77,4           | 68,4                    | 90,3                    | 233                 | 59,9 | 209                 | 89,7 | 24       | 10,3 | 39,5          | 31,7                | 45,5                | 73,4           | 64,0                               | 90,5                    | 0,6960   | 1,04         | 0,86         | 1,26         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3784           | 0,6105  |               |
|                                     | >= 80 kg             | 147                        | 37,9 | 130                 | 88,4  | 17       | 11,6 | 39,8          | 28,3                | 50,4                | 68,3           | 62,4                    | 85,1                    | 155                 | 39,8 | 132                 | 85,2 | 23       | 14,8 | 44,0          | 40,0                | 49,5                | 95,7           | 70,4                               | 108,8                   | 0,4237   | 0,91         | 0,71         | 1,15         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1480  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |      |                     |      |          |      |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |              |              |              |                  |   |   |         |        |
|--|-----------------------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|---|---|---------|--------|
|  |                                   | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank                           |                         | Hazard Ratio |              |              | Interaction Test | Peto-Prentice                                 |   |         |        |
| Name                                     | Level                             | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n    | %                   | n    | %        | n    | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value      | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL     | Convergence Status                            | p-value (lr)                                  | p-value |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                           | 28                         | 7,2  | 23                  | 82,1  | 5        | 17,9 | 46,4          | 18,1                | 61,0                | 67,0           | 58,3                    | 101,4                   | 35   | 9,0                 | 33   | 94,3     | 2    | 5,7           | 29,6       | 19,6                | 42,8                | 56,9           | 32,2                               | 72,5                    | 0,0574       | 1,68         | 0,98         | 2,89             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0393  | 0,0973  |        |
|  | A/H3                              | 180                        | 46,4 | 159                 | 88,3  | 21       | 11,7 | 40,9          | 30,7                | 45,6                | 75,4           | 62,4                    | 91,6                    | 190  | 48,8                | 165  | 86,8     | 25   | 13,2          | 38,5       | 30,7                | 43,7                | 68,2           | 53,9                               | 81,0                    | 0,6430       | 1,05         | 0,85         | 1,31             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,5377  |        |
|  | B                                 | 166                        | 42,8 | 151                 | 91,0  | 15       | 9,0  | 45,1          | 37,6                | 56,2                | 74,6           | 67,4                    | 90,2                    | 148  | 38,0                | 130  | 87,8     | 18   | 12,2          | 55,6       | 44,1                | 66,8                | 101,6          | 90,5                               | 114,9                   | 0,1029       | 0,82         | 0,65         | 1,04             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0347  |        |
|  | Miscellaneous                     | 11                         | 2,8  | 10                  | 90,9  | 1        | 9,1  | 28,3          | 1,7                 | 59,6                | 59,6           | 17,9                    | 140,4                   | 15   | 3,9                 | 13   | 86,7     | 2    | 13,3          | 78,0       | 21,5                | 113,1               | 123,2          | 50,5                               | 151,2                   | 0,2657       | 0,63         | 0,27         | 1,44             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0872  |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 208                        | 53,6 | 182                 | 87,5  | 26       | 12,5 | 41,8          | 32,4                | 46,6                | 73,7           | 63,0                    | 88,3                    | 225  | 57,8                | 198  | 88,0     | 27   | 12,0          | 35,9       | 30,5                | 42,4                | 65,3           | 54,0                               | 76,5                    | 0,2350       | 1,13         | 0,92         | 1,38             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0871  | 0,2179  |        |
|  | B                                 | 166                        | 42,8 | 151                 | 91,0  | 15       | 9,0  | 45,1          | 37,6                | 56,2                | 74,6           | 67,4                    | 90,2                    | 148  | 38,0                | 130  | 87,8     | 18   | 12,2          | 55,6       | 44,1                | 66,8                | 101,6          | 90,5                               | 114,9                   | 0,1029       | 0,82         | 0,65         | 1,04             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0347  |        |
|  | Miscellaneous                     | 11                         | 2,8  | 10                  | 90,9  | 1        | 9,1  | 28,3          | 1,7                 | 59,6                | 59,6           | 17,9                    | 140,4                   | 15   | 3,9                 | 13   | 86,7     | 2    | 13,3          | 78,0       | 21,5                | 113,1               | 123,2          | 50,5                               | 151,2                   | 0,2657       | 0,63         | 0,27         | 1,44             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0872  |        |
|  | Time to treatment from flu onset  | >= 0 to <= 24 hours        | 177  | 45,6                | 163   | 92,1     | 14   | 7,9           | 42,6                | 30,7                | 50,0           | 68,6                    | 62,4                    | 78,8 | 155                 | 39,8 | 141      | 91,0 | 14            | 9,0        | 42,8                | 30,5                | 45,5           | 76,1                               | 62,9                    | 90,0         | 0,8532       | 0,98         | 0,78             | 1,23  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7998  | 0,7662 |
|  | > 24 to <= 48 hours               | 207                        | 53,4 | 179                 | 86,5  | 28       | 13,5 | 43,6          | 38,3                | 52,7                | 79,4           | 67,9                    | 96,3                    | 233  | 59,9                | 200  | 85,8     | 33   | 14,2          | 43,2       | 38,5                | 47,4                | 91,5           | 68,9                               | 103,7                   | 0,9027       | 1,01         | 0,83         | 1,24             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,8647  |        |
|  | Missing                           | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 26,9          | NE                  | NE                  | 26,9           | NE                      | NE                      | 0    | 0,0                 | 0    | 0,0      | 0    | 0,0           | NE         | NE                  | NE                  | NE             | NE                                 | NE                      | NE           | NE           | NE           | NE               | NE  | NE  | NE      | NE     |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                               | 70                         | 18,0 | 66                  | 94,3  | 4        | 5,7  | 42,6          | 31,0                | 56,8                | 73,2           | 56,8                    | 98,3                    | 69   | 17,7                | 62   | 89,9     | 7    | 10,1          | 45,3       | 38,6                | 53,8                | 81,0           | 61,3                               | 104,6                   | 0,5525       | 0,90         | 0,64         | 1,27             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6152  | 0,5281  |        |
|  | No                                | 315                        | 81,2 | 277                 | 87,9  | 38       | 12,1 | 43,1          | 37,4                | 48,6                | 73,7           | 65,2                    | 87,7                    | 319  | 82,0                | 279  | 87,5     | 40   | 12,5          | 41,8       | 35,2                | 45,0                | 82,2           | 68,2                               | 94,8                    | 0,9893       | 1,00         | 0,85         | 1,18             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,7539  |        |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 139                        | 35,8 | 121                 | 87,1  | 18       | 12,9 | 45,6          | 34,8                | 53,4                | 77,4           | 67,9                    | 90,3                    | 138  | 35,5                | 125  | 90,6     | 13   | 9,4           | 42,6       | 31,6                | 45,0                | 68,9           | 55,6                               | 90,8                    | 0,1649       | 1,19         | 0,93         | 1,53             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1918  | 0,2592  |        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |         |               |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
| Name  | Level  | n                          | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 111                        | 28,6 | 97                  | 87,4 | 14       | 12,6 | 39,6          | 28,1                | 45,0                | 65,1           | 55,7                    | 88,3                    | 98                  | 25,2 | 86                  | 87,8 | 12       | 12,2 | 41,5          | 33,7                | 51,1                | 94,8           | 59,4                    | 113,8                   | 0,5035                             | 0,91         | 0,68         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2443  |               |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 85                         | 21,9 | 80                  | 94,1 | 5        | 5,9  | 44,2          | 30,1                | 56,8                | 78,8           | 65,2                    | 101,4                   | 109                 | 28,0 | 93                  | 85,3 | 16       | 14,7 | 39,5          | 30,7                | 54,8                | 89,4           | 67,2                    | 106,9                   | 0,3579                             | 0,87         | 0,64         | 1,17         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7959  |               |
|   | Missing  | 50                         | 12,9 | 45                  | 90,0 | 5        | 10,0 | 37,2          | 22,8                | 55,0                | 67,1           | 54,5                    | 94,5                    | 43                  | 11,1 | 37                  | 86,0 | 6        | 14,0 | 52,2          | 30,3                | 67,7                | 91,3           | 66,9                    | 116,7                   | 0,4109                             | 0,83         | 0,54         | 1,29         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2010  |               |
| Vaccination status                                | Yes  | 91                         | 23,5 | 82                  | 90,1 | 9        | 9,9  | 40,5          | 32,4                | 45,1                | 65,4           | 52,6                    | 85,1                    | 104                 | 26,7 | 90                  | 86,5 | 14       | 13,5 | 44,2          | 37,0                | 54,0                | 90,0           | 70,4                    | 103,7                   | 0,4579                             | 0,89         | 0,66         | 1,20         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4834           | 0,1772  |               |
|   | No   | 294                        | 75,8 | 261                 | 88,8 | 33       | 11,2 | 44,4          | 38,3                | 52,8                | 76,9           | 68,4                    | 90,2                    | 284                 | 73,0 | 251                 | 88,4 | 33       | 11,6 | 41,2          | 33,7                | 45,3                | 77,0           | 66,8                    | 94,8                    | 0,8912                             | 1,01         | 0,85         | 1,20         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,8747  |               |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 78                         | 20,1 | 70                  | 89,7 | 8        | 10,3 | 39,6          | 21,2                | 45,6                | 67,9           | 56,4                    | 90,9                    | 70                  | 18,0 | 59                  | 84,3 | 11       | 15,7 | 41,5          | 23,9                | 48,8                | 91,2           | 55,1                    | 123,2                   | 0,1170                             | 0,76         | 0,53         | 1,07         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2506           | 0,1808  |               |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34                         | 8,8  | 32                  | 94,1 | 2        | 5,9  | 39,4          | 28,1                | 68,3                | 77,4           | 44,2                    | 87,7                    | 33                  | 8,5  | 28                  | 84,8 | 5        | 15,2 | 30,8          | 19,6                | 47,0                | 54,0           | 31,7                    | 89,8                    | 0,9182                             | 1,03         | 0,62         | 1,71         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,4864  |               |
|   | Other  | 273                        | 70,4 | 241                 | 88,3 | 32       | 11,7 | 44,4          | 38,4                | 52,1                | 77,0           | 65,2                    | 90,2                    | 285                 | 73,3 | 254                 | 89,1 | 31       | 10,9 | 43,7          | 39,3                | 45,8                | 85,6           | 69,8                    | 95,7                    | 0,5881                             | 1,05         | 0,88         | 1,25         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,9000  |               |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 150                        | 38,7 | 127                 | 84,7 | 23       | 15,3 | 45,0          | 33,1                | 55,0                | 74,6           | 65,4                    | 93,3                    | 147                 | 37,8 | 131                 | 89,1 | 16       | 10,9 | 44,1          | 38,6                | 54,0                | 90,4           | 69,4                    | 102,5                   | 0,4524                             | 1,10         | 0,86         | 1,40         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2196           | 0,9143  |               |
|   | No   | 235                        | 60,6 | 216                 | 91,9 | 19       | 8,1  | 42,6          | 33,5                | 46,6                | 71,5           | 64,4                    | 85,3                    | 241                 | 62,0 | 210                 | 87,1 | 31       | 12,9 | 40,7          | 32,2                | 45,4                | 78,0           | 66,4                    | 91,5                    | 0,3393                             | 0,91         | 0,75         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5598  |               |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 122                        | 31,4 | 112                 | 91,8 | 10       | 8,2  | 45,1          | 28,3                | 56,4                | 73,2           | 64,5                    | 91,8                    | 128                 | 32,9 | 110                 | 85,9 | 18       | 14,1 | 44,2          | 32,8                | 55,8                | 91,2           | 68,2                    | 104,6                   | 0,3161                             | 0,87         | 0,67         | 1,14         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3198           | 0,4404  |               |
|   | No   | 263                        | 67,8 | 231                 | 87,8 | 32       | 12,2 | 42,6          | 37,4                | 45,6                | 74,6           | 65,1                    | 86,0                    | 260                 | 66,8 | 231                 | 88,8 | 29       | 11,2 | 42,4          | 36,0                | 45,3                | 77,0           | 65,1                    | 91,5                    | 0,7204                             | 1,03         | 0,86         | 1,24         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,8927  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |         |               |
|--|-------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------|---------------|
|  |       | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test |         | Peto-Prentice |
| Name   | Level | n                          | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value |               |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15                         | 3,9  | 12                  | 80,0 | 3        | 20,0 | 42,6          | 23,2                | 74,6                | 78,8           | 39,8                    | 184,9                   | 17                  | 4,4  | 16                  | 94,1  | 1        | 5,9  | 77,8          | 28,1                | 90,8                | 91,5           | 43,9                    | 123,0                   | 0,5883                             | 1,23         | 0,58         | 2,64         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3937           | 0,9097  |               |
|  | No    | 370                        | 95,4 | 331                 | 89,5 | 39       | 10,5 | 43,1          | 38,3                | 46,9                | 73,0           | 67,1                    | 85,1                    | 371                 | 95,4 | 325                 | 87,6  | 46       | 12,4 | 42,6          | 38,3                | 45,3                | 79,5           | 67,7                    | 91,5                    | 0,6894                             | 0,97         | 0,83         | 1,13         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5989  |               |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 20                         | 5,2  | 19                  | 95,0 | 1        | 5,0  | 53,3          | 6,6                 | 88,2                | 96,4           | 52,7                    | 124,0                   | 29                  | 7,5  | 27                  | 93,1  | 2        | 6,9  | 23,9          | 8,5                 | 44,0                | 51,1           | 32,5                    | 138,8                   | 0,7369                             | 1,11         | 0,61         | 2,00         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5880           | 0,3768  |               |
|  | No    | 365                        | 94,1 | 324                 | 88,8 | 41       | 11,2 | 42,8          | 38,4                | 45,6                | 71,5           | 65,4                    | 83,0                    | 359                 | 92,3 | 314                 | 87,5  | 45       | 12,5 | 43,3          | 39,3                | 45,8                | 82,2           | 71,3                    | 94,8                    | 0,6929                             | 0,97         | 0,83         | 1,13         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,3757  |               |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 45                         | 11,6 | 40                  | 88,9 | 5        | 11,1 | 39,6          | 19,0                | 52,1                | 67,1           | 52,0                    | 91,7                    | 53                  | 13,6 | 48                  | 90,6  | 5        | 9,4  | 45,0          | 28,1                | 55,6                | 103,7          | 55,6                    | 134,1                   | 0,3686                             | 0,82         | 0,54         | 1,26         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4171           | 0,1860  |               |
|  | No    | 340                        | 87,6 | 303                 | 89,1 | 37       | 10,9 | 43,4          | 38,6                | 48,6                | 75,4           | 67,9                    | 86,0                    | 335                 | 86,1 | 293                 | 87,5  | 42       | 12,5 | 42,6          | 37,3                | 45,3                | 79,5           | 67,7                    | 91,3                    | 0,9546                             | 1,00         | 0,86         | 1,18         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,9459  |               |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 112                        | 28,9 | 102                 | 91,1 | 10       | 8,9  | 39,5          | 26,9                | 45,1                | 70,0           | 62,4                    | 85,3                    | 103                 | 26,5 | 87                  | 84,5  | 16       | 15,5 | 37,0          | 25,7                | 45,5                | 78,2           | 53,8                    | 102,8                   | 0,2295                             | 0,84         | 0,63         | 1,12         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1751           | 0,5037  |               |
|  | No    | 273                        | 70,4 | 241                 | 88,3 | 32       | 11,7 | 44,4          | 38,4                | 52,1                | 77,0           | 65,2                    | 90,2                    | 285                 | 73,3 | 254                 | 89,1  | 31       | 10,9 | 43,7          | 39,3                | 45,8                | 85,6           | 69,8                    | 95,7                    | 0,5881                             | 1,05         | 0,88         | 1,25         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,9000  |               |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 12                         | 3,1  | 10                  | 83,3 | 2        | 16,7 | 32,4          | 18,9                | 103,8               | 103,8          | 23,3                    | 162,1                   | 8                   | 2,1  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 33,1          | 26,0                | 55,7                | 49,9           | 26,0                    | 117,6                   | 0,8410                             | 1,11         | 0,42         | 2,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4822           | 0,7296  |               |
|  | No    | 373                        | 96,1 | 333                 | 89,3 | 40       | 10,7 | 43,1          | 38,9                | 46,9                | 73,2           | 67,2                    | 85,1                    | 380                 | 97,7 | 333                 | 87,6  | 47       | 12,4 | 43,0          | 38,5                | 45,4                | 82,2           | 69,8                    | 94,1                    | 0,7575                             | 0,98         | 0,84         | 1,14         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5297  |               |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 50                         | 12,9 | 46                  | 92,0 | 4        | 8,0  | 22,7          | 18,9                | 42,5                | 56,8           | 40,6                    | 79,4                    | 56                  | 14,4 | 49                  | 87,5  | 7        | 12,5 | 25,5          | 18,8                | 39,3                | 45,7           | 39,3                    | 67,7                    | 0,6796                             | 0,92         | 0,61         | 1,38         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8138           | 0,9140  |               |
|  | No    | 335                        | 86,3 | 297                 | 88,7 | 38       | 11,3 | 44,4          | 39,5                | 52,0                | 77,0           | 68,4                    | 88,7                    | 332                 | 85,3 | 292                 | 88,0  | 40       | 12,0 | 44,7          | 41,2                | 51,1                | 90,4           | 76,5                    | 99,4                    | 0,8386                             | 0,98         | 0,84         | 1,16         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,4765  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

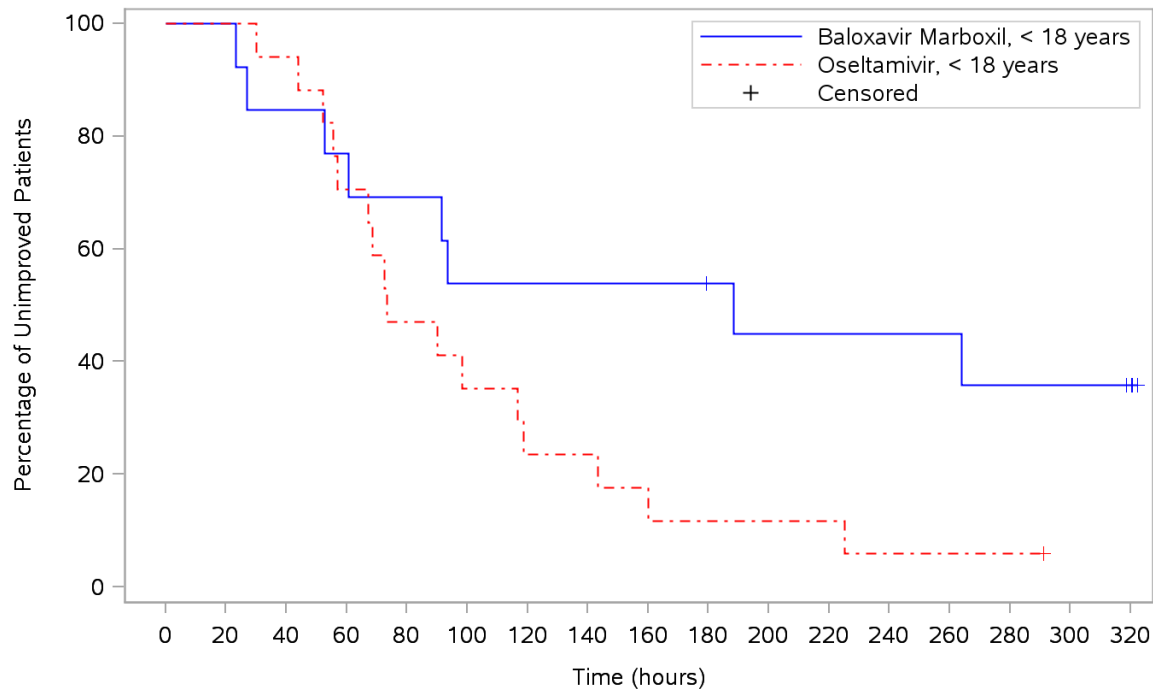
|   |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |     |                     |     |          |    |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |              |              |              |                  |   |               |         |
|---|-------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|---|---------------|---------|
| Name  | Level | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank                           |                         | Hazard Ratio |              |              | Interaction Test |   | Peto-Prentice |         |
|   |       | n                          | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n  | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value      | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL     | Convergence Status                            | p-value (lr)  | p-value |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 36                         | 9,3  | 31                  | 86,1 | 5        | 13,9 | 43,3          | 28,1                | 59,7                | 88,3           | 45,6                    | 116,2                   | 47  | 12,1                | 36  | 76,6     | 11 | 23,4          | 53,9       | 39,0                | 68,9                | 97,5           | 62,9                               | 162,4                   | 0,5469       | 0,86         | 0,53         | 1,40             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5040        | 0,3776  |
|   | No    | 349                        | 89,9 | 312                 | 89,4 | 37       | 10,6 | 42,8          | 37,2                | 48,6                | 73,2           | 67,1                    | 84,3                    | 341 | 87,7                | 305 | 89,4     | 36 | 10,6          | 41,7       | 36,0                | 45,0                | 78,0           | 67,2                               | 90,9                    | 0,9363       | 1,01         | 0,86         | 1,18             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8803  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Age



Patients at risk

Baloxavir Marboxil, < 18 years  
 Oseltamivir, < 18 years

|    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| 13 | 13 | 11 | 10 | 9 | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4  | 3  |
| 17 | 17 | 16 | 12 | 8 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | NE | NE |

Patients censored

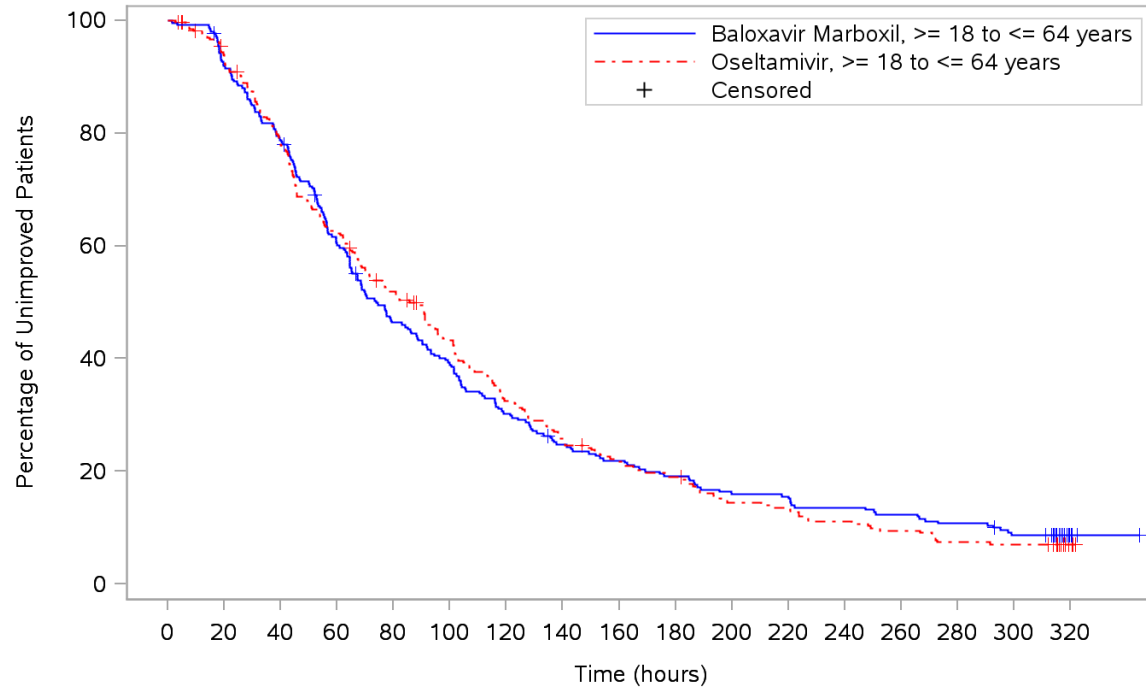
Baloxavir Marboxil, < 18 years  
 Oseltamivir, < 18 years

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 2  |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NE | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Age



Patients at risk

Baloxavir Marboxil, >= 18 to <= 64 years  
 Osetamivir, >= 18 to <= 64 years

|     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 260 | 238 | 204 | 155 | 118 | 100 | 77 | 62 | 55 | 48 | 40 | 38 | 34 | 31 | 27 | 21 | 5 |
| 268 | 244 | 205 | 163 | 134 | 109 | 82 | 65 | 54 | 47 | 35 | 33 | 27 | 23 | 18 | 17 | 6 |

Patients censored

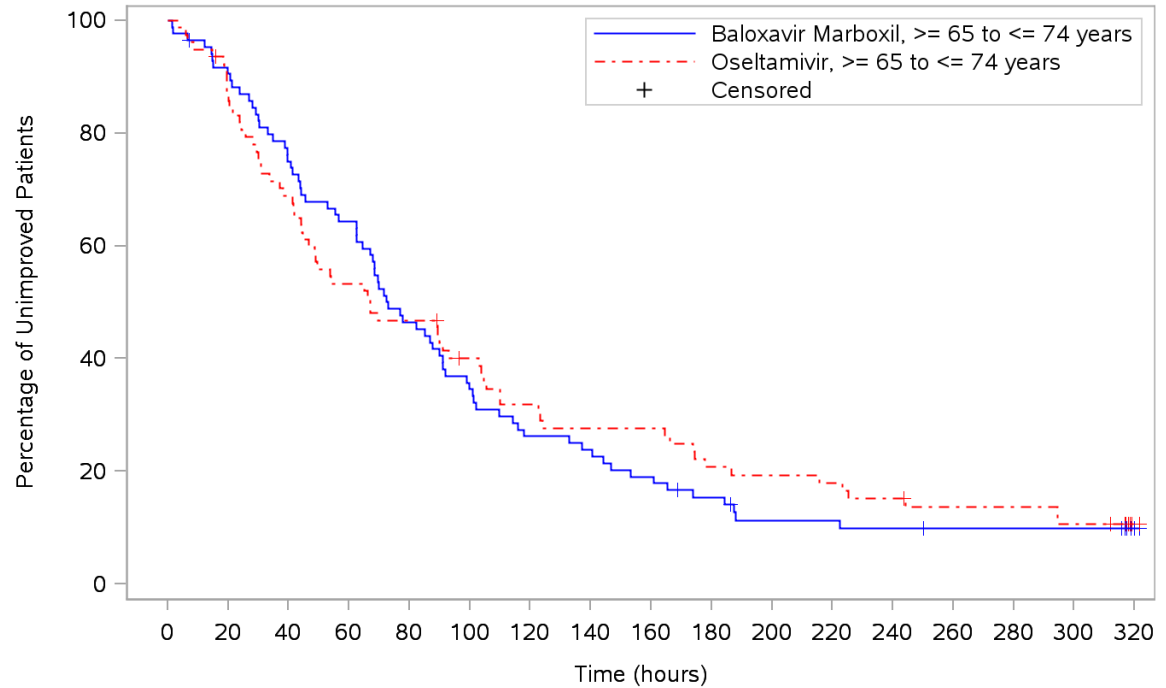
Baloxavir Marboxil, >= 18 to <= 64 years  
 Osetamivir, >= 18 to <= 64 years

|   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 0 | 1 | 1 | 3 | 4 | 4  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 6  | 22 |
| 0 | 5 | 6 | 6 | 8 | 11 | 11 | 11 | 12 | 12 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 24 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Age



Patients at risk

Baloxavir Marboxil, >= 65 to <= 74 years  
 Osetamivir, >= 65 to <= 74 years

|    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 85 | 76 | 63 | 54 | 39 | 29 | 22 | 20 | 16 | 12 | 8  | 8  | 7  | 6 | 6 | 6 | 2 |
| 78 | 67 | 53 | 41 | 36 | 29 | 23 | 20 | 20 | 15 | 14 | 13 | 11 | 9 | 9 | 7 | 1 |

Patients censored

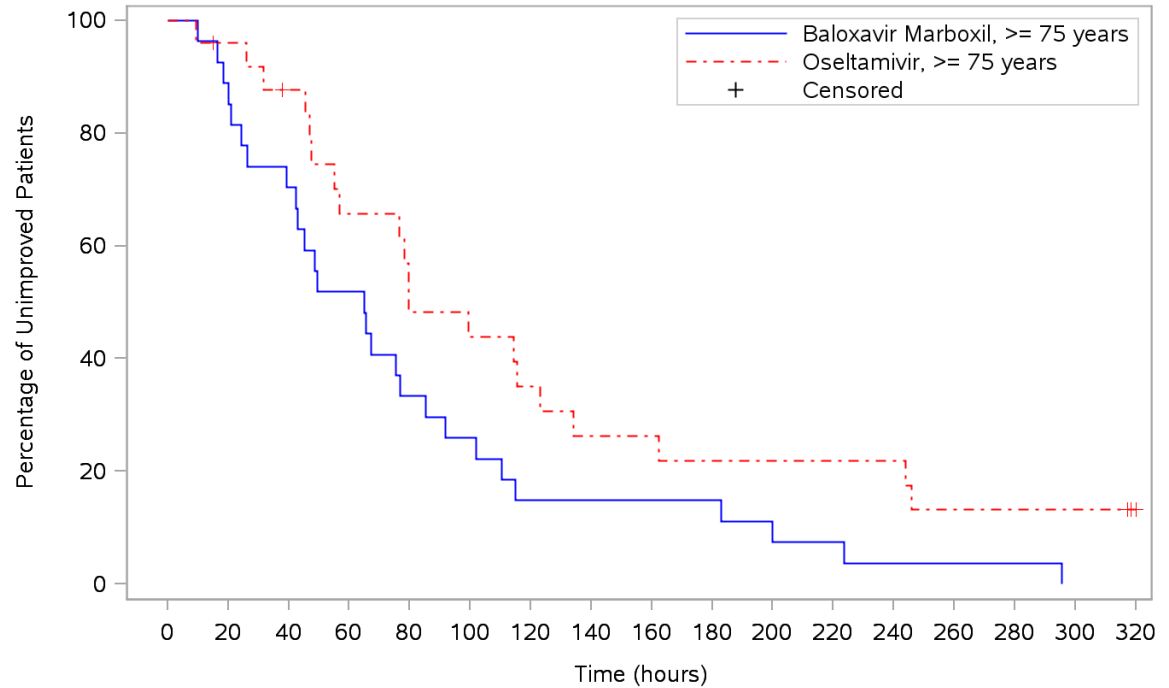
Baloxavir Marboxil, >= 65 to <= 74 years  
 Osetamivir, >= 65 to <= 74 years

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 8  |
| 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 10 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Age

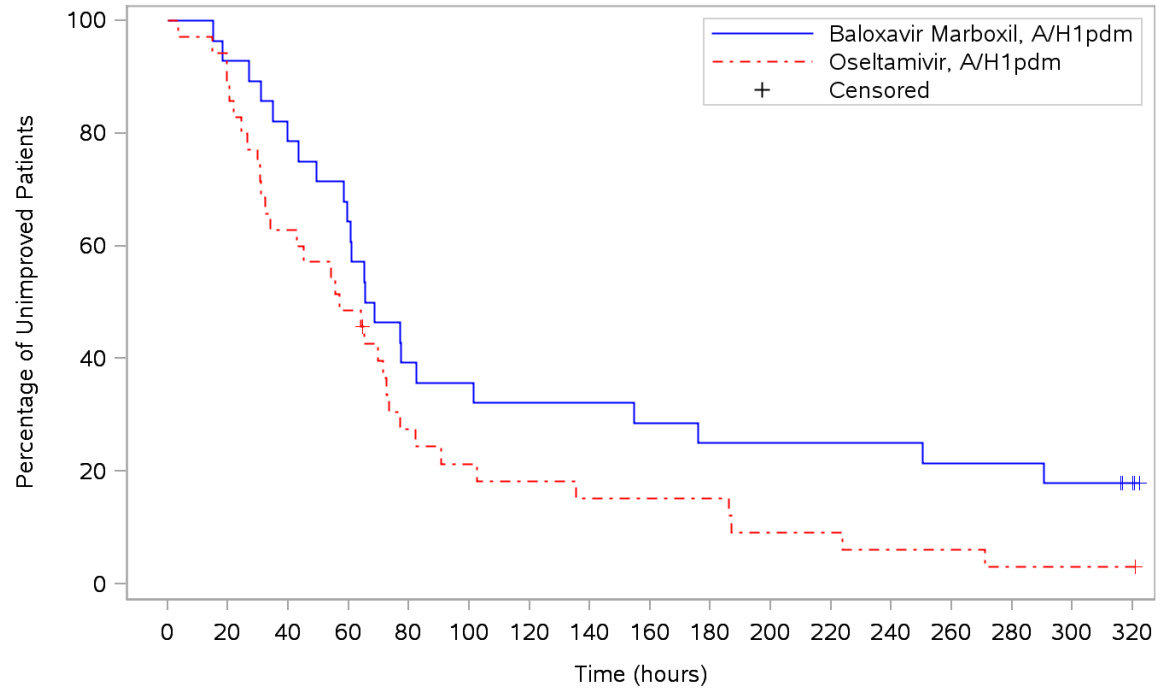


| Patients at risk                |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| Baloxavir Marboxil, >= 75 years | 27 | 23 | 19 | 14 | 9  | 7  | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | NE | NE |
| Oseltamivir, >= 75 years        | 25 | 23 | 20 | 15 | 11 | 10 | 8 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 3  | 1  |
| Patients censored               |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 75 years | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NE | NE |
| Oseltamivir, >= 75 years        | 0  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2  | 4  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

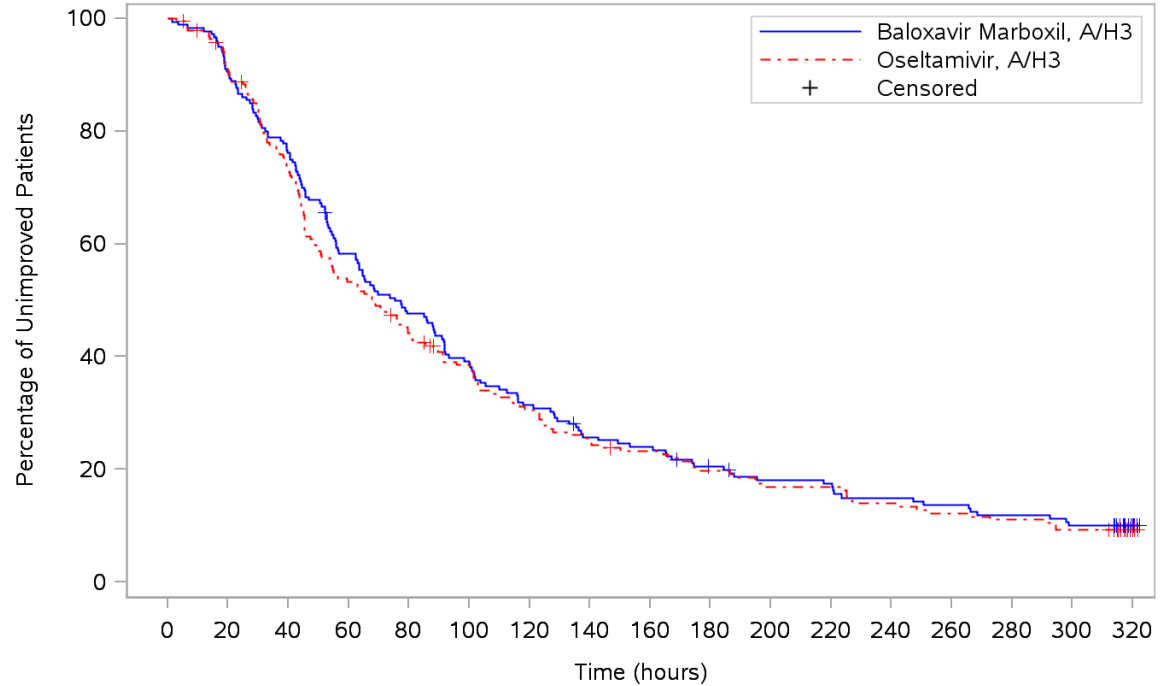


| Patients at risk            | 0  | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 | 200 | 220 | 240 | 260 | 280 | 300 | 320 |
|-----------------------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 28 | 26 | 22 | 18 | 11 | 10  | 9   | 9   | 8   | 7   | 7   | 7   | 7   | 6   | 6   | 5   | 3   |
| Oseltamivir, A/H1pdm        | 35 | 31 | 22 | 17 | 9  | 7   | 6   | 5   | 5   | 5   | 3   | 3   | 2   | 2   | 1   | 1   | 1   |
| Patients censored           |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   |
| Oseltamivir, A/H1pdm        | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

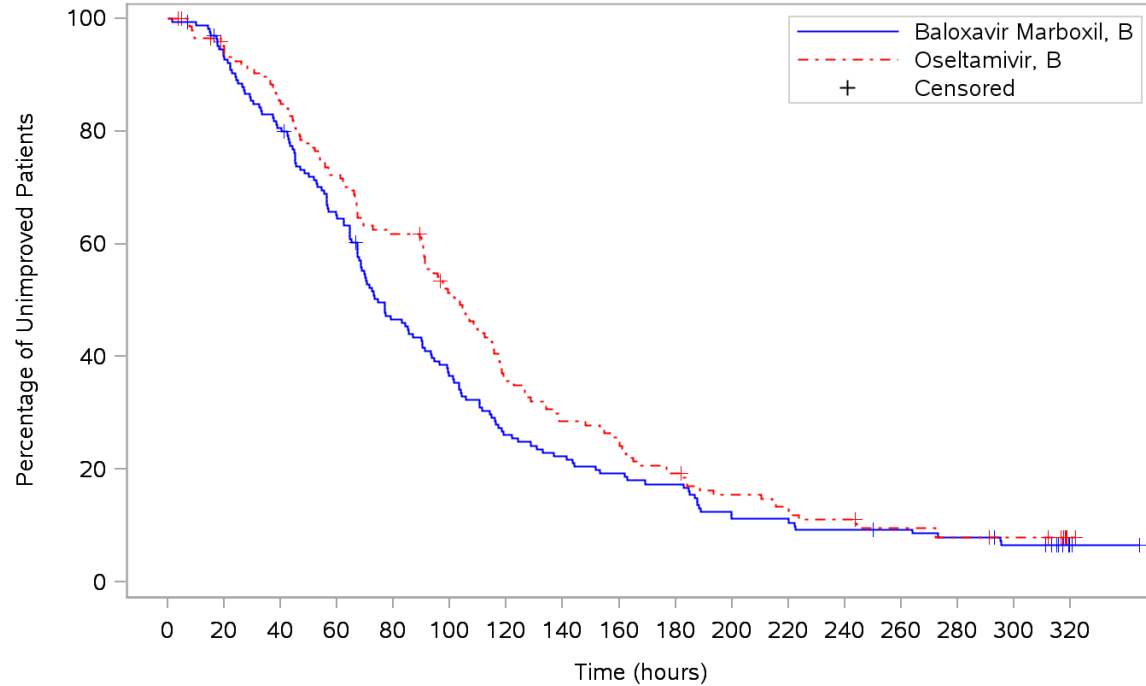


|                          |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk         |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 180 | 163 | 137 | 104 | 85 | 70 | 56 | 45 | 42 | 34 | 29 | 28 | 24 | 22 | 19 | 16 | 5  |
| Oseltamivir, A/H3        | 190 | 170 | 136 | 99  | 81 | 67 | 54 | 45 | 40 | 34 | 29 | 29 | 24 | 21 | 19 | 16 | 5  |
| Patients censored        |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 0   | 0   | 0   | 1   | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 16 |
| Oseltamivir, A/H3        | 0   | 3   | 4   | 4   | 5  | 8  | 8  | 8  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 20 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

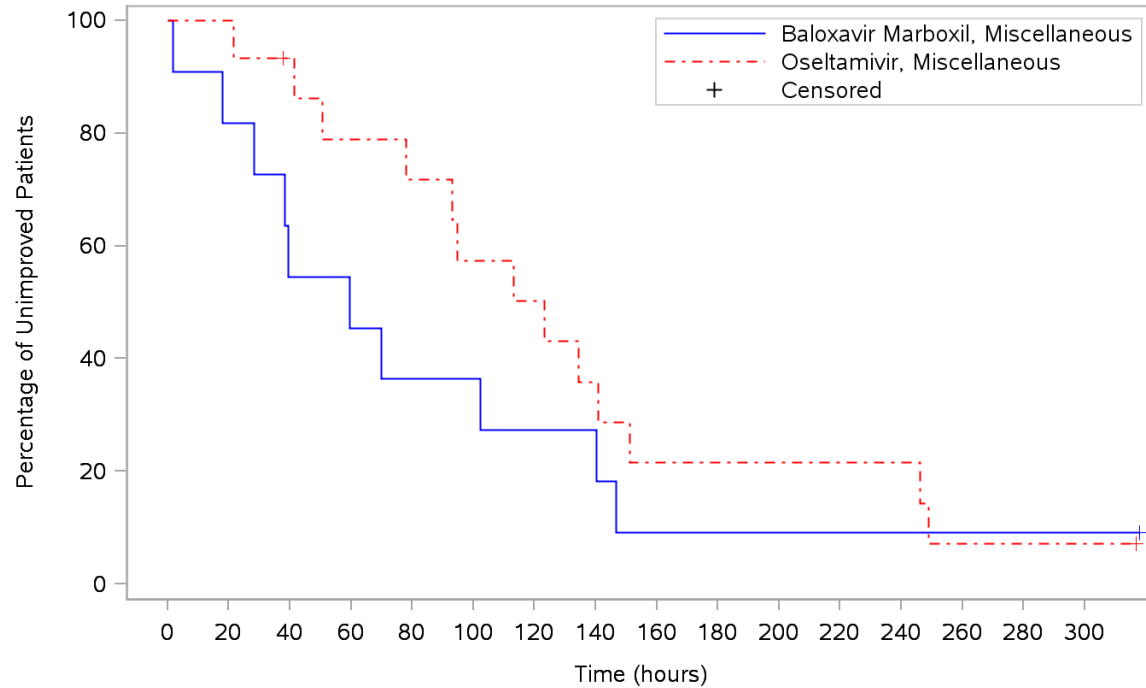


|                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |  |  |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|--|--|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |  |  |
| Baloxavir Marboxil, B | 166 | 152 | 132 | 106 | 75 | 59 | 42 | 36 | 31 | 28 | 18 | 17 | 15 | 14 | 12 | 9 | 2  |  |  |
| Oseltamivir, B        | 148 | 135 | 123 | 104 | 89 | 72 | 50 | 40 | 35 | 27 | 21 | 18 | 15 | 12 | 10 | 9 | 2  |  |  |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |  |  |
| Baloxavir Marboxil, B | 0   | 2   | 2   | 3   | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 5  | 5  | 6 | 13 |  |  |
| Oseltamivir, B        | 0   | 4   | 4   | 4   | 4  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 7  | 7  | 7  | 8  | 8  | 9 | 16 |  |  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Influenza Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1



Patients at risk

Baloxavir Marboxil, Miscellaneous  
 Oseltamivir, Miscellaneous

|    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 9  | 6  | 5  | 4  | 4 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |   |
| 15 | 15 | 13 | 11 | 10 | 8 | 7 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |

Patients censored

Baloxavir Marboxil, Miscellaneous  
 Oseltamivir, Miscellaneous

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_ALLIEDES\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=355)  |       |            |       | Oseltamivir (N=360) |       |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |                    |               |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |              |              |               |    |    |
|-------|--|--|----------|-------|------------|-------|---------------------|-------|------------|-------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|----|
|       |  |  | Patients |       | with Event |       | Patients            |       | with Event |       | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |    |    |
| Visit | Name                                     | Level                                    | n        | %     | n          | %     | n                   | %     | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |    |
| Day 1 | All                                      | n/a                                      | 355      | 100,0 | 355        | 100,0 | 360                 | 100,0 | 360        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       | Sex                                      | Male                                     | 175      | 49,3  | 175        | 100,0 | 183                 | 50,8  | 183        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       |  | Female                                   | 180      | 50,7  | 180        | 100,0 | 177                 | 49,2  | 177        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       | Age                                      | < 18 years                               | 12       | 3,4   | 12         | 100,0 | 16                  | 4,4   | 16         | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       |  | >= 18 to <= 64 years                     | 242      | 68,2  | 242        | 100,0 | 248                 | 68,9  | 248        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       |  | >= 65 to <= 74 years                     | 76       | 21,4  | 76         | 100,0 | 74                  | 20,6  | 74         | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       |  | >= 75 years                              | 25       | 7,0   | 25         | 100,0 | 22                  | 6,1   | 22         | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                                    | 182      | 51,3  | 182        | 100,0 | 190                 | 52,8  | 190        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       |  | >= 15                                    | 173      | 48,7  | 173        | 100,0 | 170                 | 47,2  | 170        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |    |
|       | Geographic region                        | Asia                                     | 154      | 43,4  | 154        | 100,0 | 149                 | 41,4  | 149        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | Rest of the world                        | 201      | 56,6  | 201        | 100,0 | 211                 | 58,6  | 211        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 224      | 63,1  | 224        | 100,0 | 217                 | 60,3  | 217        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | >= 80 kg                                 | 131      | 36,9  | 131        | 100,0 | 143                 | 39,7  | 143        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 28       | 7,9   | 28         | 100,0 | 33                  | 9,2   | 33         | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | A/H3                                     | 170      | 47,9  | 170        | 100,0 | 180                 | 50,0  | 180        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | B  | 153      | 43,1  | 153        | 100,0 | 139                 | 38,6  | 139        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | Miscellaneous                            | 4        | 1,1   | 4          | 100,0 | 8                   | 2,2   | 8          | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 198      | 55,8  | 198        | 100,0 | 213                 | 59,2  | 213        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | B  | 153      | 43,1  | 153        | 100,0 | 139                 | 38,6  | 139        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | Miscellaneous                            | 4        | 1,1   | 4          | 100,0 | 8                   | 2,2   | 8          | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 165      | 46,5  | 165        | 100,0 | 150                 | 41,7  | 150        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 189      | 53,2  | 189        | 100,0 | 210                 | 58,3  | 210        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3   | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0   | 0          | 0,0   | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 64       | 18,0  | 64         | 100,0 | 66                  | 18,3  | 66         | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | No                                       | 291      | 82,0  | 291        | 100,0 | 294                 | 81,7  | 294        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 131      | 36,9  | 131        | 100,0 | 126                 | 35,0  | 126        | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 100      | 28,2  | 100        | 100,0 | 90                  | 25,0  | 90         | 100,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=355)  |      |            |       | Oseltamivir (N=360) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk   |                                    | CMH Test     |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                    | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 215      | 60,6 | 139        | 64,7  | 209                 | 58,1 | 186        | 89,0  | 0,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 0,38         | -0,243        | Algorithm converged. | -0,320       | -0,167       | 0,73          | Algorithm converged.                                  | 0,65                               | 0,81         | <.0001         | 0,0346                        | 1,38     | Algorithm converged.                                | 1,23               | 1,54         | <.0001       |
|       |  | >= 80 kg            | 121      | 34,1 | 58         | 47,9  | 135                 | 37,5 | 113        | 83,7  | 0,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 0,32         | -0,358        | Algorithm converged. | -0,466       | -0,249       | 0,57          | Algorithm converged.                                  | 0,47                               | 0,70         | <.0001         |                               | 1,75     | Algorithm converged.                                | 1,43               | 2,13         | <.0001       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 28       | 7,9  | 12         | 42,9  | 33                  | 9,2  | 31         | 93,9  | 0,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,01                     | 0,24         | -0,511        | Algorithm converged. | -0,711       | -0,310       | 0,46          | Algorithm converged.                                  | 0,29                               | 0,71         | 0,0004         | NE                            | 2,19     | Algorithm converged.                                | 1,42               | 3,39         | <.0001       |
|       |  | A/H3                | 154      | 43,4 | 69         | 44,8  | 170                 | 47,2 | 140        | 82,4  | 0,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 0,29         | -0,375        | Algorithm converged. | -0,473       | -0,278       | 0,54          | Algorithm converged.                                  | 0,45                               | 0,66         | <.0001         |                               | 1,84     | Algorithm converged.                                | 1,52               | 2,22         | <.0001       |
|       |  | B                   | 150      | 42,3 | 113        | 75,3  | 133                 | 36,9 | 120        | 90,2  | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 0,65         | -0,149        | Algorithm converged. | -0,234       | -0,063       | 0,83          | Algorithm converged.                                  | 0,75                               | 0,93         | 0,0010         |                               | 1,20     | Algorithm converged.                                | 1,08               | 1,33         | 0,0011       |
|       |  | Miscellaneous       | 4        | 1,1  | 3          | 75,0  | 8                   | 2,2  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,1573       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 182      | 51,3 | 81         | 44,5  | 203                 | 56,4 | 171        | 84,2  | 0,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 0,24         | -0,397        | Algorithm converged. | -0,485       | -0,309       | 0,53          | Algorithm converged.                                  | 0,44                               | 0,63         | <.0001         | NE                            | 1,89     | Algorithm converged.                                | 1,59               | 2,25         | <.0001       |
|       |  | B                   | 150      | 42,3 | 113        | 75,3  | 133                 | 36,9 | 120        | 90,2  | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 0,65         | -0,149        | Algorithm converged. | -0,234       | -0,063       | 0,83          | Algorithm converged.                                  | 0,75                               | 0,93         | 0,0010         |                               | 1,20     | Algorithm converged.                                | 1,08               | 1,33         | 0,0011       |
|       |  | Miscellaneous       | 4        | 1,1  | 3          | 75,0  | 8                   | 2,2  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,1573       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 158      | 44,5 | 97         | 61,4  | 143                 | 39,7 | 131        | 91,6  | 0,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 0,29         | -0,302        | Algorithm converged. | -0,391       | -0,214       | 0,67          | Algorithm converged.                                  | 0,59                               | 0,77         | <.0001         | 0,9884                        | 1,49     | Algorithm converged.                                | 1,31               | 1,70         | <.0001       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 177      | 49,9 | 99         | 55,9  | 201                 | 55,8 | 168        | 83,6  | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 0,40         | -0,276        | Algorithm converged. | -0,366       | -0,187       | 0,67          | Algorithm converged.                                  | 0,58                               | 0,77         | <.0001         |                               | 1,49     | Algorithm converged.                                | 1,29               | 1,73         | <.0001       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0   | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE  | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 59       | 16,6 | 34         | 57,6  | 60                  | 16,7 | 56         | 93,3  | 0,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 0,30         | -0,357        | Algorithm converged. | -0,498       | -0,216       | 0,62          | Algorithm converged.                                  | 0,49                               | 0,78         | <.0001         | 0,3900                        | 1,62     | Algorithm converged.                                | 1,29               | 2,04         | <.0001       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |              |                      |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | CMH Test |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |              |                      |               | Relative Risk      |                                    | CMH Test     |                      |                               |          |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       |   | No   | 277      | 78,0 | 163        | 58,8 | 284                 | 78,9 | 243        | 85,6 | 0,24                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16         | 0,36          | -0,267             |              | Algorithm converged. | -0,338        | -0,196             | 0,69                               |              | Algorithm converged. | 0,62                          | 0,77     | <.0001        |                    | 1,45         |              | Algorithm converged. | 1,30 | 1,62 | <.0001 |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 127      | 35,8 | 76         | 59,8 | 121                 | 33,6 | 107        | 88,4 | 0,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 0,38          | -0,286             |              | Algorithm converged. | -0,388        | -0,183             | 0,68                               |              | Algorithm converged. | 0,58                          | 0,79     | <.0001        | 0,9428             | 1,48         |              | Algorithm converged. | 1,26 | 1,73 | <.0001 |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 94       | 26,5 | 55         | 58,5 | 87                  | 24,2 | 72         | 82,8 | 0,29                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 0,59          | -0,242             |              | Algorithm converged. | -0,370        | -0,115             | 0,71                               |              | Algorithm converged. | 0,58                          | 0,86     | 0,0005        |                    | 1,41         |              | Algorithm converged. | 1,16 | 1,72 | 0,0004 |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 74       | 20,8 | 45         | 60,8 | 97                  | 26,9 | 86         | 88,7 | 0,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 0,43          | -0,278             |              | Algorithm converged. | -0,406        | -0,151             | 0,69                               |              | Algorithm converged. | 0,56                          | 0,83     | 0,0002        |                    | 1,46         |              | Algorithm converged. | 1,20 | 1,77 | <.0001 |
|       |   | Missing  | 41       | 11,5 | 21         | 51,2 | 39                  | 10,8 | 34         | 87,2 | 0,15                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 0,47          | -0,360             |              | Algorithm converged. | -0,545        | -0,174             | 0,59                               |              | Algorithm converged. | 0,43                          | 0,81     | 0,0012        |                    | 1,70         |              | Algorithm converged. | 1,23 | 2,35 | 0,0006 |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 80       | 22,5 | 45         | 56,3 | 93                  | 25,8 | 86         | 92,5 | 0,10                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04         | 0,25          | -0,362             |              | Algorithm converged. | -0,483        | -0,241             | 0,61                               |              | Algorithm converged. | 0,50                          | 0,74     | <.0001        | 0,2209             | 1,64         |              | Algorithm converged. | 1,34 | 2,01 | <.0001 |
|       |   | No   | 256      | 72,1 | 152        | 59,4 | 251                 | 69,7 | 213        | 84,9 | 0,26                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17         | 0,40          | -0,255             |              | Algorithm converged. | -0,330        | -0,180             | 0,70                               |              | Algorithm converged. | 0,62                          | 0,78     | <.0001        |                    | 1,43         |              | Algorithm converged. | 1,28 | 1,60 | <.0001 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 69       | 19,4 | 47         | 68,1 | 60                  | 16,7 | 57         | 95,0 | 0,11                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03         | 0,40          | -0,269             |              | Algorithm converged. | -0,392        | -0,146             | 0,72                               |              | Algorithm converged. | 0,60                          | 0,85     | 0,0001        | 0,6432             | 1,39         |              | Algorithm converged. | 1,17 | 1,66 | 0,0001 |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 27       | 7,6  | 18         | 66,7 | 29                  | 8,1  | 27         | 93,1 | 0,15                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03         | 0,77          | -0,264             |              | Algorithm converged. | -0,465        | -0,064             | 0,72                               |              | Algorithm converged. | 0,54                          | 0,95     | 0,0214        |                    | 1,40         |              | Algorithm converged. | 1,05 | 1,86 | 0,0137 |
|       |   | Other  | 240      | 67,6 | 132        | 55,0 | 255                 | 70,8 | 215        | 84,3 | 0,23                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 0,35          | -0,293             |              | Algorithm converged. | -0,370        | -0,216             | 0,65                               |              | Algorithm converged. | 0,58                          | 0,74     | <.0001        |                    | 1,53         |              | Algorithm converged. | 1,35 | 1,74 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 135      | 38,0 | 80         | 59,3 | 132                 | 36,7 | 113        | 85,6 | 0,24                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 0,44          | -0,263             |              | Algorithm converged. | -0,366        | -0,161             | 0,69                               |              | Algorithm converged. | 0,59                          | 0,81     | <.0001        | 0,6808             | 1,44         |              | Algorithm converged. | 1,24 | 1,69 | <.0001 |
|       |   | No   | 201      | 56,6 | 117        | 58,2 | 212                 | 58,9 | 186        | 87,7 | 0,19                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12         | 0,32          | -0,295             |              | Algorithm converged. | -0,377        | -0,214             | 0,66                               |              | Algorithm converged. | 0,58                          | 0,75     | <.0001        |                    | 1,51         |              | Algorithm converged. | 1,33 | 1,71 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 108      | 30,4 | 62         | 57,4 | 114                 | 31,7 | 100        | 87,7 | 0,19                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 0,37          | -0,303             |              | Algorithm converged. | -0,414        | -0,192             | 0,65                               |              | Algorithm converged. | 0,55                          | 0,78     | <.0001        | 0,6790             | 1,53         |              | Algorithm converged. | 1,28 | 1,82 | <.0001 |
|       |   | No   | 228      | 64,2 | 135        | 59,2 | 230                 | 63,9 | 199        | 86,5 | 0,23                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14         | 0,36          | -0,273             |              | Algorithm converged. | -0,351        | -0,196             | 0,68                               |              | Algorithm converged. | 0,61                          | 0,77     | <.0001        |                    | 1,46         |              | Algorithm converged. | 1,30 | 1,65 | <.0001 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |        |      |  |                      |      |      |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------|------|--|----------------------|------|------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |        |      |  |                      |      |      |        |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |      |  |                      |      |      |        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 12       | 3,4  | 6          | 50,0 | 13                  | 3,6  | 11         | 84,6 | 0,18                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03               | 1,20         | -0,346       |               | Algorithm converged. | -0,690                             | -0,002       | 0,59           |                               |               | Algorithm converged. | 0,32         | 1,09         | 0,0917        | 0,6521 | 1,69 |  | Algorithm converged. | 0,92 | 3,12 | 0,0693 |
|       |  | No    | 324      | 91,3 | 191        | 59,0 | 331                 | 91,9 | 288        | 87,0 | 0,21                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15               | 0,32         | -0,281       |               | Algorithm converged. | -0,345                             | -0,216       | 0,68           |                               |               | Algorithm converged. | 0,61         | 0,75         | <.0001        |        | 1,48 |  | Algorithm converged. | 1,34 | 1,63 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 5,1  | 11         | 61,1 | 28                  | 7,8  | 25         | 89,3 | 0,19                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04               | 0,87         | -0,282       |               | Algorithm converged. | -0,534                             | -0,029       | 0,68           |                               |               | Algorithm converged. | 0,46         | 1,01         | 0,0569        | 0,9440 | 1,46 |  | Algorithm converged. | 0,99 | 2,16 | 0,0253 |
|       |  | No    | 318      | 89,6 | 186        | 58,5 | 316                 | 87,8 | 274        | 86,7 | 0,22                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15               | 0,32         | -0,282       |               | Algorithm converged. | -0,348                             | -0,216       | 0,67           |                               |               | Algorithm converged. | 0,61         | 0,75         | <.0001        |        | 1,48 |  | Algorithm converged. | 1,34 | 1,64 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 41       | 11,5 | 24         | 58,5 | 46                  | 12,8 | 45         | 97,8 | 0,03                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,00               | 0,25         | -0,393       |               | Algorithm converged. | -0,549                             | -0,236       | 0,60           |                               |               | Algorithm converged. | 0,46         | 0,78         | 0,0001        | 0,3027 | 1,67 |  | Algorithm converged. | 1,29 | 2,17 | <.0001 |
|       |  | No    | 295      | 83,1 | 173        | 58,6 | 298                 | 82,8 | 254        | 85,2 | 0,25                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17               | 0,36         | -0,266       |               | Algorithm converged. | -0,335                             | -0,197       | 0,69           |                               |               | Algorithm converged. | 0,62         | 0,77         | <.0001        |        | 1,45 |  | Algorithm converged. | 1,31 | 1,62 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 96       | 27,0 | 65         | 67,7 | 89                  | 24,7 | 84         | 94,4 | 0,12                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05               | 0,34         | -0,267       |               | Algorithm converged. | -0,372                             | -0,162       | 0,72           |                               |               | Algorithm converged. | 0,62         | 0,83         | <.0001        | 0,3435 | 1,39 |  | Algorithm converged. | 1,20 | 1,61 | <.0001 |
|       |  | No    | 240      | 67,6 | 132        | 55,0 | 255                 | 70,8 | 215        | 84,3 | 0,23                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15               | 0,35         | -0,293       |               | Algorithm converged. | -0,370                             | -0,216       | 0,65           |                               |               | Algorithm converged. | 0,58         | 0,74         | <.0001        |        | 1,53 |  | Algorithm converged. | 1,35 | 1,74 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 3,1  | 4          | 36,4 | 7                   | 1,9  | 6          | 85,7 | 0,10                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01               | 1,10         | -0,494       |               | Algorithm converged. | -0,878                             | -0,109       | 0,42           |                               |               | Algorithm converged. | 0,18         | 0,98         | 0,0450        | 0,2308 | 2,36 |  | Algorithm converged. | 1,02 | 5,45 | 0,0459 |
|       |  | No    | 325      | 91,5 | 193        | 59,4 | 337                 | 93,6 | 293        | 86,9 | 0,22                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15               | 0,32         | -0,276       |               | Algorithm converged. | -0,340                             | -0,211       | 0,68           |                               |               | Algorithm converged. | 0,62         | 0,75         | <.0001        |        | 1,46 |  | Algorithm converged. | 1,33 | 1,62 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 42       | 11,8 | 26         | 61,9 | 53                  | 14,7 | 45         | 84,9 | 0,29                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11               | 0,77         | -0,230       |               | Algorithm converged. | -0,406                             | -0,054       | 0,73           |                               |               | Algorithm converged. | 0,56         | 0,95         | 0,0185        | 0,5450 | 1,37 |  | Algorithm converged. | 1,05 | 1,78 | 0,0108 |
|       |  | No    | 294      | 82,8 | 171        | 58,2 | 291                 | 80,8 | 254        | 87,3 | 0,20                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13               | 0,31         | -0,281       |               | Algorithm converged. | -0,359                             | -0,223       | 0,67           |                               |               | Algorithm converged. | 0,60         | 0,74         | <.0001        |        | 1,50 |  | Algorithm converged. | 1,35 | 1,67 | <.0001 |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 29       | 8,2  | 10         | 34,5 | 35                  | 9,7  | 33         | 94,3 | 0,03                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01               | 0,16         | -0,598       |               | Algorithm converged. | -0,787                             | -0,409       | 0,37           |                               |               | Algorithm converged. | 0,22         | 0,61         | 0,0001        | 0,0018 | 2,73 |  | Algorithm converged. | 1,64 | 4,55 | <.0001 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                     |                      | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |  |               | CMH Test      |                      |              |              |        |      |                      |                      |      |        |        |
|-------|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------|------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|
| Visit | Name                                | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk                                 |              |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |  | p-value (cmh) |               |                      |              |              |        |      |                      |                      |      |        |        |
|       |                                     |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) |               | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |      |                      |                      |      |        |        |
|       |                                     | No                   | 307      | 86,5 | 187        | 60,9 | 309                 | 85,8 | 266        | 86,1 | 0,25                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17         | 0,37         | -0,252        |                    | Algorithm converged.               | -0,319       | -0,185         | 0,71                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,64         | 0,78         | <.0001 |      | 1,41                 | Algorithm converged. | 1,28 | 1,56   | <.0001 |
| Day 3 | All                                 | n/a                  | 338      | 95,2 | 107        | 31,7 | 340                 | 94,4 | 204        | 60,0 | 0,31                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23         | 0,42         | -0,283        |                    | Algorithm converged.               | -0,355       | -0,212         | 0,53                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,44         | 0,63         | <.0001 |      | 1,90                 | Algorithm converged. | 1,58 | 2,27   | <.0001 |
|       | Sex                                 | Male                 | 167      | 47,0 | 57         | 34,1 | 176                 | 48,9 | 107        | 60,8 | 0,33                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22         | 0,52         | -0,267        |                    | Algorithm converged.               | -0,368       | -0,165         | 0,56                                       |               | 0,4872        | Algorithm converged. | 0,44         | 0,71         | <.0001 | 1,78 | Algorithm converged. | 1,40                 | 2,27 | <.0001 |        |
|       |                                     | Female               | 171      | 48,2 | 50         | 29,2 | 164                 | 45,6 | 97         | 59,1 | 0,29                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18         | 0,45         | -0,299        |                    | Algorithm converged.               | -0,401       | -0,198         | 0,49                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,38         | 0,64         | <.0001 | 2,02 | Algorithm converged. | 1,55                 | 2,64 | <.0001 |        |
|       | Age                                 | < 18 years           | 11       | 3,1  | 2          | 18,2 | 16                  | 4,4  | 7          | 43,8 | 0,29                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 1,77         | -0,256        |                    | Algorithm converged.               | -0,589       | 0,078          | 0,42                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,11         | 1,64         | 0,2094 | -    | 2,41                 | Algorithm converged. | 0,61 | 9,48   | 0,1742 |
|       |                                     | >= 18 to <= 64 years | 231      | 65,1 | 70         | 30,3 | 233                 | 64,7 | 135        | 57,9 | 0,32                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22         | 0,46         | -0,276        |                    | Algorithm converged.               | -0,363       | -0,190         | 0,52                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,42         | 0,65         | <.0001 | 1,91 | Algorithm converged. | 1,53                 | 2,39 | <.0001 |        |
|       |                                     | >= 65 to <= 74 years | 74       | 20,8 | 25         | 33,8 | 70                  | 19,4 | 45         | 64,3 | 0,28                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14         | 0,56         | -0,305        |                    | Algorithm converged.               | -0,461       | -0,149         | 0,53                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,37         | 0,76         | 0,0005 | 1,90 | Algorithm converged. | 1,32                 | 2,74 | 0,0003 |        |
|       |                                     | >= 75 years          | 22       | 6,2  | 10         | 45,5 | 21                  | 5,8  | 17         | 81,0 | 0,20                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 0,78         | -0,355        |                    | Algorithm converged.               | -0,622       | -0,088         | 0,56                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,34         | 0,93         | 0,0244 | 1,78 | Algorithm converged. | 1,08                 | 2,94 | 0,0174 |        |
|       | Composite symptom score at baseline | <= 14                | 175      | 49,3 | 59         | 33,7 | 181                 | 50,3 | 113        | 62,4 | 0,31                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 0,47         | -0,287        |                    | Algorithm converged.               | -0,387       | -0,188         | 0,54                                       |               | 0,7928        | Algorithm converged. | 0,43         | 0,68         | <.0001 | 1,85 | Algorithm converged. | 1,46                 | 2,35 | <.0001 |        |
|       |                                     | >= 15                | 163      | 45,9 | 48         | 29,4 | 159                 | 44,2 | 91         | 57,2 | 0,31                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 0,49         | -0,278        |                    | Algorithm converged.               | -0,382       | -0,174         | 0,51                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,39         | 0,68         | <.0001 | 1,94 | Algorithm converged. | 1,48                 | 2,55 | <.0001 |        |
|       | Geographic region                   | Asia                 | 149      | 42,0 | 57         | 38,3 | 145                 | 40,3 | 98         | 67,6 | 0,30                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18         | 0,48         | -0,293        |                    | Algorithm converged.               | -0,402       | -0,184         | 0,57                                       |               | 0,4061        | Algorithm converged. | 0,45         | 0,71         | <.0001 | 1,77 | Algorithm converged. | 1,40                 | 2,23 | <.0001 |        |
|       |                                     | Rest of the world    | 189      | 53,2 | 50         | 26,5 | 195                 | 54,2 | 106        | 54,4 | 0,30                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 0,46         | -0,279        |                    | Algorithm converged.               | -0,373       | -0,185         | 0,49                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,37         | 0,64         | <.0001 | 2,05 | Algorithm converged. | 1,57                 | 2,69 | <.0001 |        |
|       | Body weight                         | < 80 kg              | 215      | 60,6 | 78         | 36,3 | 207                 | 57,5 | 135        | 65,2 | 0,30                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 0,45         | -0,289        |                    | Algorithm converged.               | -0,381       | -0,198         | 0,56                                       |               | 0,3289        | Algorithm converged. | 0,45         | 0,68         | <.0001 | 1,80 | Algorithm converged. | 1,47                 | 2,20 | <.0001 |        |
|       |                                     | >= 80 kg             | 123      | 34,6 | 29         | 23,6 | 133                 | 36,9 | 69         | 51,9 | 0,29                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17         | 0,49         | -0,283        |                    | Algorithm converged.               | -0,396       | -0,170         | 0,45                                       |               |               | Algorithm converged. | 0,32         | 0,65         | <.0001 | 2,20 | Algorithm converged. | 1,54                 | 3,15 | <.0001 |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name                                     | Level                                    | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk |                                    |                |                               | p-value (cmh) |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 28       | 7,9  | 6          | 21,4 | 33                  | 9,2  | 18         | 5,0  | 0,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 0,71         | -0,331        | Algorithm converged. | -0,559       | -0,103       | 0,39          | Algorithm converged. | 0,18          | 0,85                               | 0,0181         | -                             | 2,55          | Algorithm converged. | 1,17               | 5,52         | 0,0089       |
|       |  | A/H3                                     | 158      | 44,5 | 22         | 13,9 | 168                 | 46,7 | 83         | 23,0 | 0,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 0,29         | -0,355        | Algorithm converged. | -0,448       | -0,262       | 0,28          | Algorithm converged. | 0,19          | 0,43                               | <.0001         | -                             | 3,55          | Algorithm converged. | 2,34               | 5,38         | <.0001       |
|       |  | B  | 148      | 41,7 | 76         | 51,4 | 131                 | 36,4 | 97         | 27,0 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,61         | -0,227        | Algorithm converged. | -0,337       | -0,117       | 0,69          | Algorithm converged. | 0,58          | 0,84                               | 0,0001         | -                             | 1,44          | Algorithm converged. | 1,20               | 1,74         | <.0001       |
|       |  | Miscellaneous                            | 4        | 1,1  | 3          | 75,0 | 8                   | 2,2  | 6          | 1,7  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 15,99        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,520       | 0,520        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,50          | 2,00                               | 1,0000         | -                             | 1,00          | Algorithm converged. | 0,50               | 2,00         | 1,0000       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 186      | 52,4 | 28         | 15,1 | 201                 | 55,8 | 101        | 28,0 | 0,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 0,29         | -0,352        | Algorithm converged. | -0,438       | -0,266       | 0,30          | Algorithm converged. | 0,21          | 0,43                               | <.0001         | -                             | 3,34          | Algorithm converged. | 2,31               | 4,82         | <.0001       |
|       |  | B  | 148      | 41,7 | 76         | 51,4 | 131                 | 36,4 | 97         | 27,0 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,61         | -0,227        | Algorithm converged. | -0,337       | -0,117       | 0,69          | Algorithm converged. | 0,58          | 0,84                               | 0,0001         | -                             | 1,44          | Algorithm converged. | 1,20               | 1,74         | <.0001       |
|       |  | Miscellaneous                            | 4        | 1,1  | 3          | 75,0 | 8                   | 2,2  | 6          | 1,7  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 15,99        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,520       | 0,520        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,50          | 2,00                               | 1,0000         | -                             | 1,00          | Algorithm converged. | 0,50               | 2,00         | 1,0000       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 156      | 43,9 | 52         | 33,3 | 138                 | 38,3 | 91         | 25,3 | 0,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 0,42         | -0,326        | Algorithm converged. | -0,434       | -0,218       | 0,51          | Algorithm converged. | 0,39          | 0,65                               | <.0001         | 0,6926                        | 1,98          | Algorithm converged. | 1,54               | 2,55         | <.0001       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 181      | 51,0 | 55         | 30,4 | 202                 | 56,1 | 113        | 31,3 | 0,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 0,52         | -0,256        | Algorithm converged. | -0,351       | -0,160       | 0,54          | Algorithm converged. | 0,42          | 0,70                               | <.0001         | -                             | 1,84          | Algorithm converged. | 1,43               | 2,37         | <.0001       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | NE                       | NE           | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 61       | 17,2 | 23         | 37,7 | 60                  | 16,7 | 37         | 10,3 | 0,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 0,78         | -0,240        | Algorithm converged. | -0,413       | -0,067       | 0,61          | Algorithm converged. | 0,42          | 0,89                               | 0,0110         | 0,4080                        | 1,64          | Algorithm converged. | 1,12               | 2,39         | 0,0087       |
|       |  | No                                       | 277      | 78,0 | 84         | 30,3 | 280                 | 77,8 | 167        | 46,4 | 0,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 0,42         | -0,293        | Algorithm converged. | -0,372       | -0,214       | 0,51          | Algorithm converged. | 0,42          | 0,62                               | <.0001         | -                             | 1,97          | Algorithm converged. | 1,61               | 2,41         | <.0001       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 125      | 35,2 | 44         | 35,2 | 121                 | 33,6 | 69         | 19,2 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 0,68         | -0,218        | Algorithm converged. | -0,340       | -0,097       | 0,62          | Algorithm converged. | 0,46          | 0,82                               | 0,0009         | 0,4441                        | 1,62          | Algorithm converged. | 1,22               | 2,15         | 0,0006       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 95       | 26,8 | 27         | 28,4 | 85                  | 23,6 | 52         | 14,4 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 0,47         | -0,328        | Algorithm converged. | -0,465       | -0,190       | 0,46          | Algorithm converged. | 0,32          | 0,67                               | <.0001         | -                             | 2,15          | Algorithm converged. | 1,50               | 3,09         | <.0001       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 76       | 21,4 | 26         | 34,2 | 94                  | 26,1 | 63         | 17,5 | 0,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 0,49         | -0,328        | Algorithm converged. | -0,471       | -0,185       | 0,51          | Algorithm converged. | 0,36          | 0,72                               | 0,0001         | -                             | 1,96          | Algorithm converged. | 1,39               | 2,76         | <.0001       |
|       |  | Missing                                  | 42       | 11,8 | 10         | 23,8 | 40                  | 11,1 | 20         | 5,6  | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 0,80         | -0,262        | Algorithm converged. | -0,463       | -0,060       | 0,48          | Algorithm converged. | 0,26          | 0,89                               | 0,0197         | -                             | 2,10          | Algorithm converged. | 1,13               | 3,92         | 0,0144       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level                         | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                               | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                               | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Vaccination status   | Yes                           | 83       | 23,4 | 22         | 26,5 | 93                  | 25,8 | 62         | 66,7 | 0,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 0,35         | -0,402        | Algorithm converged. | -0,536       | -0,267       | 0,40          | Algorithm converged. | 0,27                               | 0,58         | <.0001         | 0,0781                        | 2,52     | Algorithm converged. | 1,71               | 3,70         | <.0001       |
|       |  | No                            | 255      | 71,8 | 85         | 33,3 | 247                 | 68,6 | 142        | 57,5 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 0,53         | -0,242        | Algorithm converged. | -0,326       | -0,157       | 0,58          | Algorithm converged. | 0,47                               | 0,71         | <.0001         |                               | 1,72     | Algorithm converged. | 1,41               | 2,12         | <.0001       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   |                               | 68       | 19,2 | 25         | 36,8 | 61                  | 16,9 | 41         | 67,2 | 0,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 0,59         | -0,304        | Algorithm converged. | -0,469       | -0,140       | 0,55          | Algorithm converged. | 0,38                               | 0,78         | 0,0009         | 0,9692                        | 1,83     | Algorithm converged. | 1,28               | 2,61         | 0,0006       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years) | 28       | 7,9  | 10         | 35,7 | 30                  | 8,3  | 21         | 70,0 | 0,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 0,71         | -0,343        | Algorithm converged. | -0,584       | -0,101       | 0,51          | Algorithm converged. | 0,29                               | 0,88         | 0,0164         |                               | 1,96     | Algorithm converged. | 1,13               | 3,40         | 0,0095       |
|       |  | Other                         | 242      | 68,2 | 72         | 29,8 | 249                 | 69,2 | 142        | 57,0 | 0,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,46         | -0,273        | Algorithm converged. | -0,357       | -0,189       | 0,52          | Algorithm converged. | 0,42                               | 0,65         | <.0001         |                               | 1,92     | Algorithm converged. | 1,54               | 2,39         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes                           | 134      | 37,7 | 44         | 32,8 | 131                 | 36,4 | 75         | 57,3 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,60         | -0,244        | Algorithm converged. | -0,360       | -0,128       | 0,57          | Algorithm converged. | 0,43                               | 0,76         | 0,0001         | 0,4665                        | 1,74     | Algorithm converged. | 1,31               | 2,32         | <.0001       |
|       |  | No                            | 204      | 57,5 | 63         | 30,9 | 209                 | 58,1 | 129        | 61,7 | 0,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 0,42         | -0,308        | Algorithm converged. | -0,400       | -0,217       | 0,50          | Algorithm converged. | 0,40                               | 0,63         | <.0001         |                               | 2,00     | Algorithm converged. | 1,59               | 2,52         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes                           | 109      | 30,7 | 30         | 27,5 | 112                 | 31,1 | 66         | 58,9 | 0,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 0,47         | -0,314        | Algorithm converged. | -0,438       | -0,190       | 0,47          | Algorithm converged. | 0,33                               | 0,66         | <.0001         | 0,3910                        | 2,14     | Algorithm converged. | 1,52               | 3,01         | <.0001       |
|       |  | No                            | 229      | 64,5 | 77         | 33,6 | 228                 | 63,3 | 138        | 60,5 | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 0,48         | -0,269        | Algorithm converged. | -0,357       | -0,181       | 0,56          | Algorithm converged. | 0,45                               | 0,69         | <.0001         |                               | 1,80     | Algorithm converged. | 1,46               | 2,22         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                           | 12       | 3,4  | 4          | 33,3 | 13                  | 3,6  | 8          | 61,5 | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 1,61         | -0,282        | Algorithm converged. | -0,658       | 0,094        | 0,54          | Algorithm converged. | 0,22                               | 1,34         | 0,1858         | 0,9543                        | 1,85     | Algorithm converged. | 0,74               | 4,58         | 0,1670       |
|       |  | No                            | 326      | 91,8 | 103        | 31,6 | 327                 | 90,8 | 196        | 59,9 | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,43         | -0,283        | Algorithm converged. | -0,357       | -0,210       | 0,53          | Algorithm converged. | 0,44                               | 0,63         | <.0001         |                               | 1,90     | Algorithm converged. | 1,58               | 2,28         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                           | 18       | 5,1  | 8          | 44,4 | 27                  | 7,5  | 16         | 59,3 | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 1,84         | -0,148        | Algorithm converged. | -0,443       | 0,147        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,41                               | 1,37         | 0,3504         | 0,2743                        | 1,33     | Algorithm converged. | 0,73               | 2,44         | 0,3345       |
|       |  | No                            | 320      | 90,1 | 99         | 30,9 | 313                 | 86,9 | 188        | 60,1 | 0,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 0,41         | -0,291        | Algorithm converged. | -0,365       | -0,217       | 0,52          | Algorithm converged. | 0,43                               | 0,62         | <.0001         |                               | 1,94     | Algorithm converged. | 1,61               | 2,34         | <.0001       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |        | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 41       | 11,5 | 15         | 36,6 | 46                  | 12,8 | 31         | 67,4 | 0,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 0,68         | -0,308        | Algorithm converged. | -0,508        | -0,108       | 0,54          | Algorithm converged. | 0,35                               | 0,85         | 0,0078         | 0,9025                        | 1,84     | Algorithm converged. | 1,17               | 2,89         | 0,0043       |
|       |   | No     | 297      | 83,7 | 92         | 31,0 | 294                 | 81,7 | 173        | 58,8 | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,44         | -0,279        | Algorithm converged. | -0,356        | -0,202       | 0,53          | Algorithm converged. | 0,43                               | 0,64         | <.0001         |                               | 1,90     | Algorithm converged. | 1,56               | 2,31         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 96       | 27,0 | 35         | 36,5 | 91                  | 25,3 | 62         | 68,1 | 0,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 0,49         | -0,317        | Algorithm converged. | -0,453        | -0,181       | 0,54          | Algorithm converged. | 0,40                               | 0,72         | <.0001         | 0,8939                        | 1,87     | Algorithm converged. | 1,39               | 2,52         | <.0001       |
|       |   | No     | 242      | 68,2 | 72         | 29,8 | 249                 | 69,2 | 142        | 57,0 | 0,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,46         | -0,273        | Algorithm converged. | -0,357        | -0,189       | 0,52          | Algorithm converged. | 0,42                               | 0,65         | <.0001         |                               | 1,92     | Algorithm converged. | 1,54               | 2,39         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 10       | 2,8  | 1          | 10,0 | 7                   | 1,9  | 1          | 14,3 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 12,84        | -0,043        | Algorithm converged. | -0,362        | 0,276        | 0,70          | Algorithm converged. | 0,05                               | 9,41         | 0,7879         | -                             | 1,43     | Algorithm converged. | 0,11               | 19,20        | 0,7934       |
|       |   | No     | 328      | 92,4 | 106        | 32,3 | 333                 | 92,5 | 203        | 61,0 | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,42         | -0,286        | Algorithm converged. | -0,359        | -0,214       | 0,53          | Algorithm converged. | 0,44                               | 0,63         | <.0001         |                               | 1,89     | Algorithm converged. | 1,58               | 2,26         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 42       | 11,8 | 16         | 38,1 | 51                  | 14,2 | 30         | 58,8 | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 0,99         | -0,207        | Algorithm converged. | -0,407        | -0,008       | 0,65          | Algorithm converged. | 0,41                               | 1,01         | 0,0577         | 0,3546                        | 1,54     | Algorithm converged. | 0,99               | 2,42         | 0,0478       |
|       |   | No     | 296      | 83,4 | 91         | 30,7 | 289                 | 80,3 | 174        | 60,2 | 0,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 0,41         | -0,295        | Algorithm converged. | -0,372        | -0,218       | 0,51          | Algorithm converged. | 0,42                               | 0,62         | <.0001         |                               | 1,96     | Algorithm converged. | 1,61               | 2,38         | <.0001       |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 31       | 8,7  | 5          | 16,1 | 36                  | 10,0 | 20         | 55,6 | 0,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 0,49         | -0,394        | Algorithm converged. | -0,602        | -0,187       | 0,29          | Algorithm converged. | 0,12                               | 0,68         | 0,0045         | 0,1153                        | 3,44     | Algorithm converged. | 1,47               | 8,09         | 0,0010       |
|       |   | No     | 307      | 86,5 | 102        | 33,2 | 304                 | 84,4 | 184        | 60,5 | 0,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 0,45         | -0,273        | Algorithm converged. | -0,349        | -0,197       | 0,55          | Algorithm converged. | 0,46                               | 0,66         | <.0001         |                               | 1,82     | Algorithm converged. | 1,52               | 2,19         | <.0001       |
| Day 4 | All   | n/a    | 130      | 36,6 | 24         | 18,5 | 124                 | 34,4 | 41         | 33,1 | 0,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 0,82         | -0,146        | Algorithm converged. | -0,252        | -0,040       | 0,56          | Algorithm converged. | 0,36                               | 0,87         | 0,0094         |                               | 1,79     | Algorithm converged. | 1,15               | 2,78         | 0,0078       |
|       | Sex   | Male   | 58       | 16,3 | 11         | 19,0 | 64                  | 17,8 | 26         | 40,6 | 0,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 0,78         | -0,217        | Algorithm converged. | -0,374        | -0,060       | 0,47          | Algorithm converged. | 0,25                               | 0,86         | 0,0142         | 0,3375                        | 2,14     | Algorithm converged. | 1,17               | 3,94         | 0,0096       |
|       |   | Female | 72       | 20,3 | 13         | 18,1 | 60                  | 16,7 | 15         | 25,0 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,53         | -0,069        | Algorithm converged. | -0,211        | 0,072        | 0,72          | Algorithm converged. | 0,37                               | 1,40         | 0,3331         |                               | 1,38     | Algorithm converged. | 0,72               | 2,68         | 0,3330       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                      |              |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Visit | Name   | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |              |                                    |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2       | A  | 72       | 20,3 | 7          | 9,7  | 74                  | 20,6 | 14         | 18,9 | 0,46                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,204       | 0,020        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,22         | 1,20                               | 0,1236         | -                             | 1,95          | Algorithm converged. | 0,83         | 4,54         | 0,1146        |
|       |  | B  | 56       | 15,8 | 16         | 28,6 | 46                  | 12,8 | 24         | 52,2 | 0,37                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,423       | -0,049       | 0,55          | Algorithm converged. | 0,33         | 0,90                               | 0,0178         |                               | 1,83          | Algorithm converged. | 1,11         | 3,00         | 0,0156        |
|       |  | Miscellaneous  | 2        | 0,6  | 1          | 50,0 | 4                   | 1,1  | 3          | 75,0 | 0,33                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -1,063       | 0,563        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,15         | 2,98                               | 0,5955         |                               | 1,50          | Algorithm converged. | 0,34         | 6,70         | 0,5762        |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 51       | 14,4 | 7          | 13,7 | 42                  | 11,7 | 11         | 26,2 | 0,45                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,288       | 0,038        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,22         | 1,23                               | 0,1386         | 0,8196                        | 1,91          | Algorithm converged. | 0,81         | 4,49         | 0,1321        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 79       | 22,3 | 17         | 21,5 | 82                  | 22,8 | 30         | 36,6 | 0,48                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,289       | -0,013       | 0,59          | Algorithm converged. | 0,35         | 0,98                               | 0,0408         |                               | 1,70          | Algorithm converged. | 1,02         | 2,83         | 0,0361        |
|       |  | Missing  | 0        | 0,0  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |                          |              |   |                      | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 27       | 7,6  | 5          | 18,5 | 23                  | 6,4  | 7          | 30,4 | 0,52                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,358       | 0,119        | 0,61          | Algorithm converged. | 0,22         | 1,66                               | 0,3321         | 0,8547                        | 1,64          | Algorithm converged. | 0,60         | 4,48         | 0,3303        |
|       |  | No   | 103      | 29,0 | 19         | 18,4 | 101                 | 28,1 | 34         | 33,7 | 0,45                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,271       | -0,033       | 0,55          | Algorithm converged. | 0,34         | 0,89                               | 0,0161         |                               | 1,82          | Algorithm converged. | 1,12         | 2,98         | 0,0134        |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 37       | 10,4 | 8          | 21,6 | 42                  | 11,7 | 14         | 33,3 | 0,55                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,312       | 0,078        | 0,65          | Algorithm converged. | 0,31         | 1,37                               | 0,2566         | 0,9536                        | 1,54          | Algorithm converged. | 0,73         | 3,26         | 0,2495        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 41       | 11,5 | 7          | 17,1 | 34                  | 9,4  | 10         | 29,4 | 0,49                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,315       | 0,068        | 0,58          | Algorithm converged. | 0,25         | 1,36                               | 0,2110         |                               | 1,72          | Algorithm converged. | 0,73         | 4,04         | 0,2069        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 30       | 8,5  | 7          | 23,3 | 33                  | 9,2  | 14         | 42,4 | 0,41                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,417       | 0,036        | 0,55          | Algorithm converged. | 0,26         | 1,18                               | 0,1235         |                               | 1,82          | Algorithm converged. | 0,85         | 3,89         | 0,1113        |
|       |  | Missing  | 22       | 6,2  | 2          | 9,1  | 15                  | 4,2  | 3          | 20,0 | 0,40                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,344       | 0,126        | 0,45          | Algorithm converged. | 0,09         | 2,40                               | 0,3532         |                               | 2,20          | Algorithm converged. | 0,42         | 11,62        | 0,3472        |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 27       | 7,6  | 6          | 22,2 | 30                  | 8,3  | 9          | 30,0 | 0,67                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,305       | 0,149        | 0,74          | Algorithm converged. | 0,30         | 1,81                               | 0,5099         | 0,4894                        | 1,35          | Algorithm converged. | 0,55         | 3,30         | 0,5093        |
|       |  | No   | 103      | 29,0 | 18         | 17,5 | 94                  | 26,1 | 32         | 34,0 | 0,41                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,286       | -0,045       | 0,51          | Algorithm converged. | 0,31         | 0,85                               | 0,0097         |                               | 1,95          | Algorithm converged. | 1,18         | 3,23         | 0,0078        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 14       | 3,9  | 4          | 28,6 | 15                  | 4,2  | 9          | 60,0 | 0,27                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | Algorithm converged. | -0,657       | 0,028        | 0,48          | Algorithm converged. | 0,19         | 1,20                               | 0,1162         | -                             | 2,10          | Algorithm converged. | 0,83         | 5,30         | 0,0947        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level                | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes                  | 17       | 4,8  | 7          | 41,2 | 24                  | 6,7  | 13         | 54,2 | 0,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 2,08         | -0,130        | Algorithm converged. | -0,437       | 0,177        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,39                               | 1,50         | 0,4273         | 0,4409                        | 1,32     | Algorithm converged. | 0,67               | 2,59         | 0,4181       |
|       |   | No                   | 113      | 31,8 | 17         | 15,0 | 100                 | 27,8 | 28         | 28,0 | 0,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 0,89         | -0,130        | Algorithm converged. | -0,240       | -0,020       | 0,54          | Algorithm converged. | 0,31                               | 0,92         | 0,0239         |                               | 1,86     | Algorithm converged. | 1,09               | 3,19         | 0,0211       |
|       | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 5        | 1,4  | 1          | 20,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       |   | No                   | 125      | 35,2 | 23         | 18,4 | 124                 | 34,4 | 41         | 33,1 | 0,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 0,82         | -0,147        | Algorithm converged. | -0,254       | -0,040       | 0,56          | Algorithm converged. | 0,36                               | 0,87         | 0,0100         |                               | 1,80     | Algorithm converged. | 1,15               | 2,81         | 0,0082       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 12       | 3,4  | 4          | 33,3 | 11                  | 3,1  | 5          | 45,5 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 3,24         | -0,121        | Algorithm converged. | -0,518       | 0,276        | 0,73          | Algorithm converged. | 0,26                               | 2,05         | 0,5548         |                               | 1,36     | Algorithm converged. | 0,49               | 3,82         | 0,5606       |
|       |   | No                   | 118      | 33,2 | 20         | 16,9 | 113                 | 31,4 | 36         | 31,9 | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 0,81         | -0,149        | Algorithm converged. | -0,258       | -0,040       | 0,53          | Algorithm converged. | 0,33                               | 0,86         | 0,0103         |                               | 1,88     | Algorithm converged. | 1,16               | 3,04         | 0,0084       |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 21       | 5,9  | 1          | 4,8  | 22                  | 6,1  | 6          | 27,3 | 0,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01                     | 1,22         | -0,225        | Algorithm converged. | -0,432       | -0,018       | 0,17          | Algorithm converged. | 0,02                               | 1,33         | 0,0921         |                               | 5,73     | Algorithm converged. | 0,75               | 43,64        | 0,0482       |
|       |   | No                   | 109      | 30,7 | 23         | 21,1 | 102                 | 28,3 | 35         | 34,3 | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 0,95         | -0,132        | Algorithm converged. | -0,252       | -0,012       | 0,61          | Algorithm converged. | 0,39                               | 0,97         | 0,0348         |                               | 1,63     | Algorithm converged. | 1,04               | 2,55         | 0,0321       |
| Day 5 | All   | n/a                  | 326      | 91,8 | 52         | 16,0 | 333                 | 92,5 | 68         | 20,4 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,10         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,103       | 0,014        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,08         | 0,1389         |                               | 1,28     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,78         | 0,1375       |
|       | Sex   | Male                 | 163      | 45,9 | 28         | 17,2 | 174                 | 48,3 | 41         | 23,6 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,15         | -0,064        | Algorithm converged. | -0,149       | 0,022        | 0,73          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,12         | 0,1501         | 0,6081                        | 1,37     | Algorithm converged. | 0,89               | 2,11         | 0,1472       |
|       |   | Female               | 163      | 45,9 | 24         | 14,7 | 159                 | 44,2 | 27         | 17,0 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,54         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,102       | 0,057        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,52                               | 1,44         | 0,5796         |                               | 1,15     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,91         | 0,5797       |
|       | Age   | < 18 years           | 11       | 3,1  | 1          | 9,1  | 14                  | 3,9  | 3          | 21,4 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,12         | -0,123        | Algorithm converged. | -0,397       | 0,151        | 0,42          | Algorithm converged. | 0,05                               | 3,54         | 0,4281         |                               | 2,36     | Algorithm converged. | 0,28               | 19,66        | 0,4131       |
|       |   | >= 18 to <= 64 years | 223      | 62,8 | 29         | 13,0 | 233                 | 64,7 | 44         | 18,9 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,07         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,126       | 0,008        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,45                               | 1,06         | 0,0901         |                               | 1,45     | Algorithm converged. | 0,94               | 2,24         | 0,0873       |
|       |   | >= 65 to <= 74 years | 69       | 19,4 | 15         | 21,7 | 66                  | 18,3 | 16         | 24,2 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,94         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,167       | 0,117        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,48                               | 1,66         | 0,7297         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,60               | 2,07         | 0,7305       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                |                               | CMH Test |                      |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test             |                |                               |          |                      |                    |                      |              |               |        |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL         | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | >= 75 years       | 23       | 6,5  | 7          | 30,4 | 20                  | 5,6  | 5          | 25,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 5,05         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,213  | 0,322        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,46                               | 3,24                 | 0,6936         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,31               | 2,19                 | 0,6953       |               |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14             | 169      | 47,6 | 33         | 19,5 | 181                 | 50,3 | 38         | 21,0 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 1,54         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,099  | 0,070        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,41                 | 0,7331         | 0,2231                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,63                 | 0,7333       |               |        |
|       |  | >= 15             | 157      | 44,2 | 19         | 12,1 | 152                 | 42,2 | 30         | 19,7 | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,05         | -0,076        | Algorithm converged. | -0,158  | 0,005        | 0,61          | Algorithm converged. | 0,36                               | 1,04                 | 0,0703         |                               | 1,63     | Algorithm converged. | 0,96               | 2,77                 | 0,0667       |               |        |
|       | Geographic region                        | Asia              | 148      | 41,7 | 35         | 23,6 | 142                 | 39,4 | 37         | 26,1 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 1,50         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,124  | 0,075        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,35                 | 0,6353         | 0,2106                        | 1,10     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,64                 | 0,6358       |               |        |
|       |  | Rest of the world | 178      | 50,1 | 17         | 9,6  | 191                 | 53,1 | 31         | 16,2 | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 1,02         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,135  | 0,001        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,34                               | 1,03                 | 0,0612         |                               | 1,70     | Algorithm converged. | 0,98               | 2,96                 | 0,0570       |               |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 209      | 58,9 | 38         | 18,2 | 203                 | 56,4 | 43         | 21,2 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51                     | 1,35         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,107  | 0,047        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,27                 | 0,4442         | 0,3773                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,72                 | 0,4442       |               |        |
|       |  | >= 80 kg          | 117      | 33,0 | 14         | 12,0 | 130                 | 36,1 | 25         | 19,2 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,16         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,162  | 0,017        | 0,62          | Algorithm converged. | 0,34                               | 1,14                 | 0,1241         |                               | 1,61     | Algorithm converged. | 0,88               | 2,94                 | 0,1187       |               |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 27       | 7,6  | 2          | 7,4  | 32                  | 8,9  | 10         | 31,3 | 0,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 0,89         | -0,238        | Algorithm converged. | -0,427  | -0,050       | 0,24          | Algorithm converged. | 0,06                               | 0,99                 | 0,0484         |                               | 4,22     | Algorithm converged. | 1,01               | 17,61                | 0,0246       |               |        |
|       |  | A/H3              | 150      | 42,3 | 16         | 10,7 | 168                 | 46,7 | 26         | 15,5 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 1,27         | -0,048        | Algorithm converged. | -0,122  | 0,026        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,38                               | 1,23                 | 0,2105         |                               | 1,45     | Algorithm converged. | 0,81               | 2,60                 | 0,2067       |               |        |
|       |  | B                 | 145      | 40,8 | 33         | 22,8 | 126                 | 35,0 | 32         | 25,4 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 1,51         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,129  | 0,076        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,37                 | 0,6119         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,70                 | 0,6126       |               |        |
|       |  | Miscellaneous     | 4        | 1,1  | 1          | 25,0 | 7                   | 1,9  | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | NE                                 | Algorithm converged. | NE             | NE                            | NE       |                      | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE            | 0,1859 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 177      | 49,9 | 18         | 10,2 | 200                 | 55,6 | 36         | 18,0 | 0,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 0,95         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,148  | -0,009       | 0,56          | Algorithm converged. | 0,33                               | 0,96                 | 0,0342         |                               | 1,77     | Algorithm converged. | 1,04               | 3,00                 | 0,0305       |               |        |
|       |  | B                 | 145      | 40,8 | 33         | 22,8 | 126                 | 35,0 | 32         | 25,4 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 1,51         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,129  | 0,076        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,37                 | 0,6119         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,70                 | 0,6126       |               |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |                      |              |               |        |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | Other | 234      | 65,9 | 30         | 12,8 | 247                 | 68,6 | 47         | 19,0 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,03         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,127       | 0,003        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,44                               | 1,03         | 0,0664         |                               |               | 1,48                 | Algorithm converged. | 0,97         | 2,26          | 0,0638 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 130      | 36,6 | 13         | 10,0 | 126                 | 35,0 | 25         | 19,8 | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,92         | -0,098        | Algorithm converged. | -0,185       | -0,012       | 0,50          | Algorithm converged. | 0,27                               | 0,94         | 0,0313         | 0,0809                        | 1,98          | Algorithm converged. | 1,06                 | 3,70         | 0,0271        |        |
|       |  | No    | 196      | 55,2 | 39         | 19,9 | 207                 | 57,5 | 43         | 20,8 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,54         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,087       | 0,070        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,41         | 0,8274         |                               |               | 1,04                 | Algorithm converged. | 0,71         | 1,54          | 0,8276 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 106      | 29,9 | 22         | 20,8 | 111                 | 30,8 | 22         | 19,8 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,05         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,098       | 0,116        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,77         | 0,8641         | 0,1768                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,56                 | 1,62         | 0,8644        |        |
|       |  | No    | 220      | 62,0 | 30         | 13,6 | 222                 | 61,7 | 46         | 20,7 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,00         | -0,071        | Algorithm converged. | -0,141       | -0,001       | 0,66          | Algorithm converged. | 0,43                               | 1,00         | 0,0511         |                               |               | 1,52                 | Algorithm converged. | 1,00         | 2,31          | 0,0487 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 13       | 3,7  | 1          | 7,7  | 13                  | 3,6  | 4          | 30,8 | 0,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,98         | -0,231        | Algorithm converged. | -0,520       | 0,059        | 0,25          | Algorithm converged. | 0,03                               | 1,95         | 0,1855         | -                             | 4,00          | Algorithm converged. | 0,51                 | 31,13        | 0,1432        |        |
|       |  | No    | 313      | 88,2 | 51         | 16,3 | 320                 | 88,9 | 64         | 20,0 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,17         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,097       | 0,023        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,14         | 0,2281         |                               |               | 1,23                 | Algorithm converged. | 0,88         | 1,71          | 0,2270 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,8  | 2          | 11,8 | 28                  | 7,8  | 3          | 10,7 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 7,43         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,181       | 0,202        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,20                               | 5,92         | 0,9134         | -                             | 0,91          | Algorithm converged. | 0,17                 | 4,91         | 0,9144        |        |
|       |  | No    | 309      | 87,0 | 50         | 16,2 | 305                 | 84,7 | 65         | 21,3 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,07         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,113       | 0,010        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,54                               | 1,06         | 0,1051         |                               |               | 1,32                 | Algorithm converged. | 0,94         | 1,84          | 0,1036 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 40       | 11,3 | 9          | 22,5 | 45                  | 12,5 | 12         | 26,7 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 2,16         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,225       | 0,141        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,40                               | 1,79         | 0,6579         | 0,8380                        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,56                 | 2,51         | 0,6585        |        |
|       |  | No    | 286      | 80,6 | 43         | 15,0 | 288                 | 80,0 | 56         | 19,4 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,13         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,106       | 0,018        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,54                               | 1,11         | 0,1640         |                               |               | 1,29                 | Algorithm converged. | 0,90         | 1,86          | 0,1624 |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 92       | 25,9 | 22         | 23,9 | 86                  | 23,9 | 21         | 24,4 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,93         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,131       | 0,121        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,65         | 0,9372         | 0,2730                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,61                 | 1,72         | 0,9374        |        |
|       |  | No    | 234      | 65,9 | 30         | 12,8 | 247                 | 68,6 | 47         | 19,0 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,03         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,127       | 0,003        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,44                               | 1,03         | 0,0664         |                               |               | 1,48                 | Algorithm converged. | 0,97         | 2,26          | 0,0638 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level                | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |                      |   |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                      |              |              |               |
|-------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |                      |              |              |               |
|       |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 10       | 2,8  | 1          | 10,0 | 8                   | 2,2  | 1          | 12,5 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 14,75                    | -0,025        | Algorithm converged. | -0,320  | 0,270        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,06         | 10,89                              | 0,8670         | -                             | -             | 1,25                 | Algorithm converged. | 0,09         | 17,02        | 0,8705        |
|       |   | No                   | 316      | 89,0 | 51         | 16,1 | 325                 | 90,3 | 67         | 20,6 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50         | 1,11                     | -0,045        | Algorithm converged. | -0,105  | 0,015        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,56         | 1,09                               | 0,1456         | -                             | -             | 1,28                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,78         | 0,1441        |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 42       | 11,8 | 13         | 31,0 | 51                  | 14,2 | 9          | 17,6 | 2,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79         | 5,53                     | 0,133         | Algorithm converged. | -0,042  | 0,308        | 1,75          | Algorithm converged. | 0,83         | 3,70                               | 0,1395         | 0,0190                        | 0,57          | Algorithm converged. | 0,27                 | 1,20         | 0,1351       |               |
|       |   | No                   | 284      | 80,0 | 39         | 13,7 | 282                 | 78,3 | 59         | 20,9 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39         | 0,94                     | -0,072        | Algorithm converged. | -0,134  | -0,010       | 0,66          | Algorithm converged. | 0,45         | 0,95                               | 0,0255         | -                             | -             | 1,52                 | Algorithm converged. | 1,05         | 2,20         | 0,0239        |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 29       | 8,2  | 4          | 13,8 | 32                  | 8,9  | 8          | 25,0 | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13         | 1,80                     | -0,112        | Algorithm converged. | -0,308  | 0,084        | 0,55          | Algorithm converged. | 0,19         | 1,64                               | 0,2849         | 0,4997                        | 1,81          | Algorithm converged. | 0,61                 | 5,39         | 0,2755       |               |
|       |   | No                   | 297      | 83,7 | 48         | 16,2 | 301                 | 83,6 | 60         | 19,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51         | 1,18                     | -0,038        | Algorithm converged. | -0,099  | 0,024        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,57         | 1,14                               | 0,2321         | -                             | -             | 1,23                 | Algorithm converged. | 0,87         | 1,74         | 0,2310        |
| Day 6 | All   | n/a                  | 115      | 32,4 | 5          | 4,3  | 105                 | 29,2 | 12         | 11,4 | 0,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 1,04                     | -0,071        | Algorithm converged. | -0,142  | 0,001        | 0,38          | Algorithm converged. | 0,14         | 1,04                               | 0,0605         | -                             | -             | 2,63                 | Algorithm converged. | 0,96         | 7,21         | 0,0500        |
|       | Sex   | Male                 | 55       | 15,5 | 3          | 5,5  | 52                  | 14,4 | 7          | 13,5 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 1,52                     | -0,080        | Algorithm converged. | -0,191  | 0,030        | 0,41          | Algorithm converged. | 0,11         | 1,48                               | 0,1726         | -                             | -             | 2,47                 | Algorithm converged. | 0,67         | 9,04         | 0,1569        |
|       |   | Female               | 60       | 16,9 | 2          | 3,3  | 53                  | 14,7 | 5          | 9,4  | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 1,78                     | -0,061        | Algorithm converged. | -0,152  | 0,030        | 0,35          | Algorithm converged. | 0,07         | 1,75                               | 0,2019         | -                             | -             | 2,83                 | Algorithm converged. | 0,57         | 13,99        | 0,1814        |
|       | Age   | < 18 years           | 7        | 2,0  | 1          | 14,3 | 5                   | 1,4  | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |               |                      |              |                                    |                |                               |               |                      | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,3980        |
|       |   | >= 18 to <= 64 years | 87       | 24,5 | 4          | 4,6  | 79                  | 21,9 | 11         | 13,9 | 0,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 0,98                     | -0,093        | Algorithm converged. | -0,181  | -0,005       | 0,33          | Algorithm converged. | 0,11         | 1,00                               | 0,0490         | -                             | -             | 3,03                 | Algorithm converged. | 1,00         | 9,13         | 0,0369        |
|       |   | >= 65 to <= 74 years | 16       | 4,5  | 0          | 0,0  | 16                  | 4,4  | 1          | 6,3  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |               |                      |              |                                    |                |                               |               |                      | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,3173        |
|       |   | >= 75 years          | 5        | 1,4  | 0          | 0,0  | 5                   | 1,4  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE            |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | (N=355)  |      |            |     | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                      |              |              |        |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|--------|
| Visit | Name                                     | Level               | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                      |              |              |        |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 45       | 12,7 | 2          | 4,4 | 51                  | 14,2 | 8          | 15,7 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 1,25         | -0,112        | Algorithm converged.  | -0,229       | 0,004        | 0,28          | Algorithm converged. | 0,06                               | 1,27         | 0,0986         | -             | 3,53                          | Algorithm converged. | 0,79                 | 15,77        | 0,0735       |        |
|       |  | >= 15               | 70       | 19,7 | 3          | 4,3 | 54                  | 15,0 | 4          | 7,4  | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 2,61         | -0,031        | Algorithm converged.  | -0,116       | 0,053        | 0,58          | Algorithm converged. | 0,14                               | 2,48         | 0,4608         | -             | 1,73                          | Algorithm converged. | 0,40                 | 7,40         | 0,4570       |        |
|       | Geographic region                        | Asia                | 20       | 5,6  | 1          | 5,0 | 20                  | 5,6  | 5          | 25,0 | 0,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 1,50         | -0,200        | Algorithm converged.  | -0,412       | 0,012        | 0,20          | Algorithm converged. | 0,03                               | 1,56         | 0,1249         | -             | 5,00                          | Algorithm converged. | 0,64                 | 39,06        | 0,0803       |        |
|       |  | Rest of the world   | 95       | 26,8 | 4          | 4,2 | 85                  | 23,6 | 7          | 8,2  | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 1,74         | -0,040        | Algorithm converged.  | -0,111       | 0,031        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,16                               | 1,69         | 0,2705         | -             | 1,96                          | Algorithm converged. | 0,59                 | 6,45         | 0,2617       |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 59       | 16,6 | 2          | 3,4 | 46                  | 12,8 | 5          | 10,9 | 0,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 1,56         | -0,075        | Algorithm converged.  | -0,176       | 0,026        | 0,31          | Algorithm converged. | 0,06                               | 1,54         | 0,1519         | -             | 3,21                          | Algorithm converged. | 0,65                 | 15,78        | 0,1292       |        |
|       |  | >= 80 kg            | 56       | 15,8 | 3          | 5,4 | 59                  | 16,4 | 7          | 11,9 | 0,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 1,71         | -0,065        | Algorithm converged.  | -0,166       | 0,036        | 0,45          | Algorithm converged. | 0,12                               | 1,66         | 0,2314         | -             | 2,21                          | Algorithm converged. | 0,60                 | 8,14         | 0,2178       |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 14       | 3,9  | 0          | 0,0 | 11                  | 3,1  | 2          | 18,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |              |              |               | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00         | NE             | 0,9999        | -                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,1032 |
|       |  | A/H3                | 47       | 13,2 | 2          | 4,3 | 50                  | 13,9 | 4          | 8,0  | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 2,93         | -0,037        | Algorithm converged.  | -0,132       | 0,057        | 0,53          | Algorithm converged. | 0,10                               | 2,77         | 0,4533         | -             | 1,88                          | Algorithm converged. | 0,36                 | 9,79         | 0,4465       |        |
|       |  | B                   | 52       | 14,6 | 3          | 5,8 | 41                  | 11,4 | 6          | 14,6 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 1,53         | -0,089        | Algorithm converged.  | -0,214       | 0,037        | 0,39          | Algorithm converged. | 0,10                               | 1,48         | 0,1682         | -             | 2,54                          | Algorithm converged. | 0,67                 | 9,53         | 0,1533       |        |
|       |  | Miscellaneous       | 2        | 0,6  | 0          | 0,0 | 3                   | 0,8  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE            | NE                            | NE                   | NE                   | NE           | NE           |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 61       | 17,2 | 2          | 3,3 | 61                  | 16,9 | 6          | 9,8  | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 1,61         | -0,066        | Algorithm converged.  | -0,153       | 0,022        | 0,33          | Algorithm converged. | 0,07                               | 1,59         | 0,1676         | -             | 3,00                          | Algorithm converged. | 0,63                 | 14,28        | 0,1451       |        |
|       |  | B                   | 52       | 14,6 | 3          | 5,8 | 41                  | 11,4 | 6          | 14,6 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 1,53         | -0,089        | Algorithm converged.  | -0,214       | 0,037        | 0,39          | Algorithm converged. | 0,10                               | 1,48         | 0,1682         | -             | 2,54                          | Algorithm converged. | 0,67                 | 9,53         | 0,1533       |        |
|       |  | Miscellaneous       | 2        | 0,6  | 0          | 0,0 | 3                   | 0,8  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE            | NE                            | NE                   | NE                   | NE           | NE           |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 47       | 13,2 | 2          | 4,3 | 39                  | 10,8 | 1          | 2,6  | 1,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 19,36        | 0,017         | Algorithm converged.  | -0,059       | 0,093        | 1,66          | Algorithm converged. | 0,16                               | 17,62        | 0,6743         | -             | 0,60                          | Algorithm converged. | 0,06                 | 6,40         | 0,6723       |        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 68       | 19,2 | 3          | 4,4 | 66                  | 18,3 | 11         | 16,7 | 0,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 0,87         | -0,123        | Algorithm converged.  | -0,225       | -0,020       | 0,26          | Algorithm converged. | 0,08                               | 0,91         | 0,0343         | -             | 3,78                          | Algorithm converged. | 1,10                 | 12,94        | 0,0209       |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |  |              |               |                    |               |   |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | CMH Test |               |                    |              |              |               |                      |                      |       |        |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---------------|---|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               |                    | Relative Risk |   |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               |          |               |                    |              |              |               |                      |                      |       |        |        |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |                      |       |        |        |
|       |  | No    | 64       | 18,0 | 3          | 4,7  | 58                  | 16,1 | 6          | 10,3 | 0,43                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10         | 1,73          | -0,057             |               | Algorithm converged.  | -0,151        | 0,037              | 0,45                               |              | Algorithm converged. | 0,12                          | 1,73     | 0,2468        |                    |              | 2,21         |               | Algorithm converged. | 0,58                 | 8,42  | 0,2345 |        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 41       | 11,5 | 2          | 4,9  | 37                  | 10,3 | 4          | 10,8 | 0,42                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 2,46          | -0,059             |               | Algorithm converged.  | -0,179        | 0,060              | 0,45                               |              | Algorithm converged. | 0,09                          | 2,32     | 0,3410        | -                  |              | 2,22         |               | Algorithm converged. | 0,43                 | 11,40 | 0,3293 |        |
|       |  | No    | 74       | 20,8 | 3          | 4,1  | 68                  | 18,9 | 8          | 11,8 | 0,32                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 1,25          | -0,077             |               | Algorithm converged.  | -0,166        | 0,012              | 0,34                               |              | Algorithm converged. | 0,10                          | 1,25     | 0,1043        |                    |              | 2,90         |               | Algorithm converged. | 0,80                 | 10,49 | 0,0871 |        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 5        | 1,4  | 0          | 0,0  | 2                   | 0,6  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE  | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | NE                            | NE       | NE            | -                  |              | NE           |               | NE                   | NE                   | NE    |        |        |
|       |  | No    | 110      | 31,0 | 5          | 4,5  | 103                 | 28,6 | 12         | 11,7 | 0,36                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 1,06          | -0,071             |               | Algorithm converged.  | -0,144        | 0,002              | 0,39                               |              | Algorithm converged. | 0,14                          | 1,07     | 0,0673        |                    |              | 2,56         |               | Algorithm converged. | 0,94                 | 7,02  | 0,0564 |        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 8        | 2,3  | 1          | 12,5 | 5                   | 1,4  | 0          | 0,0  | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |                    |                                    | NE           |                      | Algorithm converged.          | NE       | NE            | NE                 | -            |              | NE            |                      | Algorithm converged. | NE    | NE     | 0,4292 |
|       |  | No    | 107      | 30,1 | 4          | 3,7  | 100                 | 27,8 | 12         | 12,0 | 0,28                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09         | 0,91          | -0,083             |               | Algorithm converged.  | -0,156        | -0,009             | 0,31                               |              | Algorithm converged. | 0,10                          | 0,93     | 0,0374        |                    |              | 3,21         |               | Algorithm converged. | 1,07                 | 9,63  | 0,0265 |        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 13       | 3,7  | 0          | 0,0  | 14                  | 3,9  | 3          | 21,4 | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |                    |                                    | 0,00         |                      | Algorithm converged.          | 0,00     | NE            | 0,9999             | -            | >999.99      |               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | 0,0824 |        |
|       |  | No    | 102      | 28,7 | 5          | 4,9  | 91                  | 25,3 | 9          | 9,9  | 0,47                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15         | 1,46          | -0,050             |               | Algorithm converged.  | -0,124        | 0,024              | 0,50                               |              | Algorithm converged. | 0,17                          | 1,42     | 0,1927        |                    |              | 2,02         |               | Algorithm converged. | 0,70                 | 5,80  | 0,1834 |        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 21       | 5,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 5,8  | 1          | 4,8  | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |                    |                                    | 0,00         |                      | Algorithm converged.          | 0,00     | NE            | 1,0000             | -            | >999.99      |               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | 0,3173 |        |
|       |  | No    | 94       | 26,5 | 5          | 5,3  | 84                  | 23,3 | 11         | 13,1 | 0,37                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 1,12          | -0,078             |               | Algorithm converged.  | -0,163        | 0,007              | 0,41                               |              | Algorithm converged. | 0,15                          | 1,12     | 0,0820        |                    |              | 2,46         |               | Algorithm converged. | 0,89                 | 6,80  | 0,0710 |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |                      | (N=355)  |      |            |     | Oseltamivir (N=360) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |  |              |               |                    |   |              |               |                    |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |                      |                      |               |        |        |
|-------|---|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------|--------|--------|
| Visit | Name  | Level                | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               | Relative Risk      |   |              |               |                    | Relative Risk        |              |                                    |                               | CMH Test      |                    |                      |                      |               |        |        |
|       |   |                      | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         | p-value (cmh) |        |        |
|       | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 6        | 1,7  | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE            | NE     |        |
|       |   | No                   | 109      | 30,7 | 5          | 4,6 | 105                 | 29,2 | 12         | 11,4 | 0,37                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13         | 1,10          | -0,068             | Algorithm converged.  | -0,141       | 0,004         | 0,40               | Algorithm converged. | 0,15         | 1,10                               | 0,0760                        |               |                    | 2,49                 | Algorithm converged. | 0,91          | 6,83   | 0,0649 |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 8        | 2,3  | 0          | 0,0 | 12                  | 3,3  | 1          | 8,3  | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 1,0000                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,4142 |        |
|       |   | No                   | 107      | 30,1 | 5          | 4,7 | 93                  | 25,8 | 11         | 11,8 | 0,37                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12         | 1,09          | -0,072             | Algorithm converged.  | -0,148       | 0,005         | 0,40               | Algorithm converged. | 0,14         | 1,10                               | 0,0743                        |               |                    | 2,53                 | Algorithm converged. | 0,91          | 7,02   | 0,0635 |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 18       | 5,1  | 1          | 5,6 | 17                  | 4,7  | 2          | 11,8 | 0,44                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 5,37          | -0,062             | Algorithm converged.  | -0,248       | 0,124         | 0,47               | Algorithm converged. | 0,05         | 4,74                               | 0,5239                        | -             | 2,12               | Algorithm converged. | 0,21                 | 21,27         | 0,5180 |        |
|       |   | No                   | 97       | 27,3 | 4          | 4,1 | 88                  | 24,4 | 10         | 11,4 | 0,34                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10         | 1,11          | -0,072             | Algorithm converged.  | -0,150       | 0,005         | 0,36               | Algorithm converged. | 0,12         | 1,12                               | 0,0769                        |               |                    | 2,76                 | Algorithm converged. | 0,90          | 8,47   | 0,0637 |
| Day 9 | All   | n/a                  | 327      | 92,1 | 9          | 2,8 | 322                 | 89,4 | 3          | 0,9  | 3,01                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81         | 11,22         | 0,018              | Algorithm converged.  | -0,002       | 0,039         | 2,95               | Algorithm converged. | 0,81         | 10,81                              | 0,1018                        |               |                    | 0,34                 | Algorithm converged. | 0,09          | 1,24   | 0,0854 |
|       | Sex   | Male                 | 165      | 46,5 | 4          | 2,4 | 165                 | 45,8 | 1          | 0,6  | 4,07                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45         | 36,85         | 0,018              | Algorithm converged.  | -0,008       | 0,044         | 4,00               | Algorithm converged. | 0,45         | 35,41                              | 0,2128                        | -             | 0,25               | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,21          | 0,1771 |        |
|       |   | Female               | 162      | 45,6 | 5          | 3,1 | 157                 | 43,6 | 2          | 1,3  | 2,47                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47         | 12,91         | 0,018              | Algorithm converged.  | -0,014       | 0,050         | 2,42               | Algorithm converged. | 0,48         | 12,31                              | 0,2858                        |               |                    | 0,41                 | Algorithm converged. | 0,08          | 2,10   | 0,2700 |
|       | Age   | < 18 years           | 7        | 2,0  | 0          | 0,0 | 14                  | 3,9  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    | NE   | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE            | NE     |        |
|       |   | >= 18 to <= 64 years | 225      | 63,4 | 3          | 1,3 | 223                 | 61,9 | 2          | 0,9  | 1,49                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25         | 9,02          | 0,004              | Algorithm converged.  | -0,015       | 0,024         | 1,49               | Algorithm converged. | 0,25         | 8,81                               | 0,6623                        |               |                    | 0,67                 | Algorithm converged. | 0,11          | 3,99   | 0,6605 |
|       |   | >= 65 to <= 74 years | 73       | 20,6 | 5          | 6,8 | 66                  | 18,3 | 1          | 1,5  | 4,79                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54         | 42,02         | 0,053              | Algorithm converged.  | -0,012       | 0,118         | 4,52               | Algorithm converged. | 0,54         | 37,70                              | 0,1633                        |               |                    | 0,22                 | Algorithm converged. | 0,03          | 1,84   | 0,1236 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level  | (N=355)  |      |            |     | Oseltamivir (N=360) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |               |                    |              |                      |               |      |        |
|-------|------|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|------|--------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk      |                                    | CMH Test     |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      |  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | p-value (cmh) |      |        |
|       |      | Only age factor (>= 65 years)                                    | 27       | 7,6  | 0          | 0,0 | 27                  | 7,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              | NE            |   |              |              | NE            |                    |                                    |              |                |                               | NE       |               |                    |              |                      | NE            |      |        |
|       |      | Other  | 232      | 65,4 | 3          | 1,3 | 237                 | 65,8 | 2          | 0,8 | 1,54                               |                    |                          | 0,004        |               | Algorithm converged.  | -0,014       | 0,023        | 1,53          |                    | Algorithm converged.               | 0,26         | 9,09           | 0,6384                        |          |               | 0,65               |              | Algorithm converged. | 0,11          | 3,87 | 0,6361 |
|       |      | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | Yes  | 129      | 36,3 | 2          | 1,6 | 123                 | 34,2 | 0          | 0,0 | *                                  |                    |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | No   | 198      | 55,8 | 7          | 3,5 | 199                 | 55,3 | 3          | 1,5 | 2,39                               |                    |                          | 0,020        |               | Algorithm converged.  | -0,011       | 0,051        | 2,35          |                    | Algorithm converged.               | 0,62         | 8,94           | 0,2119                        |          |               | 0,43               |              | Algorithm converged. | 0,11          | 1,63 | 0,1979 |
|       |      | High-risk factor - Endocrine disorders                           |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | Yes  | 107      | 30,1 | 7          | 6,5 | 110                 | 30,6 | 2          | 1,8 | 3,78                               |                    |                          | 0,047        |               | Algorithm converged.  | -0,006       | 0,100        | 3,60          |                    | Algorithm converged.               | 0,76         | 16,93          | 0,1052                        |          |               | 0,28               |              | Algorithm converged. | 0,06          | 1,31 | 0,0817 |
|       |      | No   | 220      | 62,0 | 2          | 0,9 | 212                 | 58,9 | 1          | 0,5 | 1,94                               |                    |                          | 0,004        |               | Algorithm converged.  | -0,011       | 0,020        | 1,93          |                    | Algorithm converged.               | 0,18         | 21,10          | 0,5910                        |          |               | 0,52               |              | Algorithm converged. | 0,05          | 5,68 | 0,5846 |
|       |      | High-risk factor - Compromised immune system                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | Yes  | 13       | 3,7  | 0          | 0,0 | 12                  | 3,3  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              |               | NE  |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | No   | 314      | 88,5 | 9          | 2,9 | 310                 | 86,1 | 3          | 1,0 | 3,02                               |                    |                          | 0,019        |               | Algorithm converged.  | -0,002       | 0,040        | 2,96          |                    | Algorithm converged.               | 0,81         | 10,84          | 0,1009                        |          |               | 0,34               |              | Algorithm converged. | 0,09          | 1,24 | 0,0845 |
|       |      | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | Yes  | 15       | 4,2  | 1          | 6,7 | 25                  | 6,9  | 0          | 0,0 | *                                  |                    |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.7512948951 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | No   | 312      | 87,9 | 8          | 2,6 | 297                 | 82,5 | 3          | 1,0 | 2,58                               |                    |                          | 0,016        |               | Algorithm converged.  | -0,005       | 0,036        | 2,54          |                    | Algorithm converged.               | 0,68         | 9,48           | 0,1658                        |          |               | 0,39               |              | Algorithm converged. | 0,11          | 1,47 | 0,1504 |
|       |      | High-risk factor - Heart disease                                 |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    |                                    |              |                |                               |          |               |                    |              |                      |               |      |        |
|       |      | Yes  | 42       | 11,8 | 2          | 4,8 | 41                  | 11,4 | 2          | 4,9 | 0,97                               |                    |                          | -0,001       |               | Algorithm converged.  | -0,093       | 0,091        | 0,98          |                    | Algorithm converged.               | 0,14         | 6,61           | 0,9803                        |          |               | 1,02               |              | Algorithm converged. | 0,15          | 6,93 | 0,9804 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, Patients who were Positive Influenza Virus Titer at Baseline  
 ENDPOINT: Proportion of Patients with Positive Influenza Virus Titer by Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level | (N=355)  |      |            |      | Oseltamivir (N=360) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|---|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |   |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |   |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |   | No    | 285      | 80,3 | 7          | 2,5  | 281                 | 78,1 | 1          | 0,4 | 7,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,86                     | 57,67        | 0,021         | Algorithm converged.  | 0,002         | 0,040        | 6,90          | Algorithm converged. | 0,85                               | 55,73        | 0,0699         |                               | 0,14     | Algorithm converged. | 0,02                 | 1,17         | 0,0345       |               |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes   | 95       | 26,8 | 6          | 6,3  | 85                  | 23,6 | 1          | 1,2 | 5,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 48,03        | 0,051         | Algorithm converged.  | -0,003        | 0,105        | 5,37          | Algorithm converged. | 0,66                               | 43,69        | 0,1162         | -                             | 0,19     | Algorithm converged. | 0,02                 | 1,52         | 0,0758       |               |
|       |   | No    | 232      | 65,4 | 3          | 1,3  | 237                 | 65,8 | 2          | 0,8 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 9,30         | 0,004         | Algorithm converged.  | -0,014        | 0,023        | 1,53          | Algorithm converged. | 0,26                               | 9,09         | 0,6384         |                               | 0,65     | Algorithm converged. | 0,11                 | 3,87         | 0,6361       |               |
|       | High-risk factor - Blood disorders            | Yes   | 10       | 2,8  | 0          | 0,0  | 8                   | 2,2  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE       | NE                   | NE                   | NE           | NE           |               |
|       |   | No    | 317      | 89,3 | 9          | 2,8  | 314                 | 87,2 | 3          | 1,0 | 3,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 11,29        | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,002        | 0,040        | 2,97          | Algorithm converged. | 0,81                               | 10,87        | 0,0999         |                               | 0,34     | Algorithm converged. | 0,09                 | 1,23         | 0,0835       |               |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 43       | 12,1 | 3          | 7,0  | 50                  | 13,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | NE                   | Algorithm converged.               | NE           | NE             | NE                            | -        | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,0590        |
|       |   | No    | 284      | 80,0 | 6          | 2,1  | 272                 | 75,6 | 3          | 1,1 | 1,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48                     | 7,82         | 0,010         | Algorithm converged.  | -0,011        | 0,031        | 1,92          | Algorithm converged. | 0,48                               | 7,58         | 0,3545         |                               | 0,52     | Algorithm converged. | 0,13                 | 2,07         | 0,3460       |               |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 28       | 7,9  | 3          | 10,7 | 33                  | 9,2  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |              |               | NE                   | Algorithm converged.               | NE           | NE             | NE                            | -        | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,0558        |
|       |   | No    | 299      | 84,2 | 6          | 2,0  | 289                 | 80,3 | 3          | 1,0 | 1,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48                     | 7,88         | 0,010         | Algorithm converged.  | -0,010        | 0,029        | 1,93          | Algorithm converged. | 0,49                               | 7,66         | 0,3480         |                               | 0,52     | Algorithm converged. | 0,13                 | 2,05         | 0,3392       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level                | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |   |   |                          |        |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|---|---|--------------------------|--------|
|                                     |                      | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank<br>p-value                | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test<br>p-value (lr)              | Peto-Prentice<br>p-value |        |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median |                                    | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            |   |                          |        |
| All                                 | n/a                  | 352                        | 90,7 | 351                 | 99,7  | 1        | 0,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 356                 | 91,5 | 344                 | 96,6  | 12       | 3,4 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,58         | 0,48         | 0,70  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          | <.0001 |
| Sex                                 | Male                 | 174                        | 44,8 | 173                 | 99,4  | 1        | 0,6 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 48,0                    | 72,0                    | 182                 | 46,8 | 176                 | 96,7  | 6        | 3,3 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0002                             | 0,62         | 0,48         | 0,80  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3942                   | <.0001 |
|                                     | Female               | 178                        | 45,9 | 178                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 174                 | 44,7 | 168                 | 96,6  | 6        | 3,4 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,54         | 0,41         | 0,70  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          | <.0001 |
| Age                                 | < 18 years           | 12                         | 3,1  | 12                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 120,0                   | 16                  | 4,1  | 16                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 48,0          | 24,0                | 48,0                | 60,0           | 48,0                    | 96,0                    | 0,0776                             | 0,40         | 0,15         | 1,12  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5592                   | 0,0163 |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 241                        | 62,1 | 241                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 245                 | 63,0 | 239                 | 97,6  | 6        | 2,4 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,53         | 0,42         | 0,66  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          | <.0001 |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 75                         | 19,3 | 75                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 48,0                    | 72,0                    | 73                  | 18,8 | 69                  | 94,5  | 4        | 5,5 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0229                             | 0,63         | 0,42         | 0,94  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          | 0,0002 |
|                                     | >= 75 years          | 24                         | 6,2  | 23                  | 95,8  | 1        | 4,2 | 48,0          | 24,0                | 72,0                | 72,0           | 48,0                    | 120,0                   | 22                  | 5,7  | 20                  | 90,9  | 2        | 9,1 | 96,0          | 24,0                | 96,0                | 96,0           | 120,0                   | 0,3500                  | 0,71                               | 0,35         | 1,45         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,0886                   |        |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 181                        | 46,6 | 181                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 188                 | 48,3 | 181                 | 96,3  | 7        | 3,7 | 48,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,56         | 0,43         | 0,72  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9339                   | <.0001 |
|                                     | >= 15                | 171                        | 44,1 | 170                 | 99,4  | 1        | 0,6 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 168                 | 43,2 | 163                 | 97,0  | 5        | 3,0 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0002                             | 0,60         | 0,46         | 0,78  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          | <.0001 |
| Geographic region                   | Asia                 | 154                        | 39,7 | 153                 | 99,4  | 1        | 0,6 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 48,0           | 48,0                    | 72,0                    | 148                 | 38,0 | 141                 | 95,3  | 7        | 4,7 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | 0,0028                             | 0,66         | 0,50         | 0,87  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0940                   | <.0001 |
|                                     | Rest of the world    | 198                        | 51,0 | 198                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 208                 | 53,5 | 203                 | 97,6  | 5        | 2,4 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 48,0                    | 72,0                    | <.0001                             | 0,49         | 0,38         | 0,64  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          | <.0001 |
| Body weight                         | < 80 kg              | 223                        | 57,5 | 222                 | 99,6  | 1        | 0,4 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 216                 | 55,5 | 207                 | 95,8  | 9        | 4,2 | 48,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | <.0001                             | 0,60         | 0,48         | 0,76  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3431                   | <.0001 |
|                                     | >= 80 kg             | 129                        | 33,2 | 129                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 140                 | 36,0 | 137                 | 97,9  | 3        | 2,1 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 48,0                    | 72,0                    | <.0001                             | 0,52         | 0,38         | 0,71  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                          | <.0001 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |          |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |          |              |              |              |   |   |         |               |
|--|-----------------------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|---|---|---------|---------------|
| Name                                     | Level                             | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                                    |                         | log-rank |              | Hazard Ratio |              |   | Interaction Test                              |         | Peto-Prentice |
|  |                                   | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n        | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value  | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)                                  | p-value |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                           | 28                         | 7,2  | 28                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 33       | 8,5  | 32                  | 97,0 | 1        | 3,0  | 48,0          | 48,0                | 72,0                | 72,0           | 48,0                               | 96,0                    | 0,0014   | 0,33         | 0,17         | 0,66         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0591  | <.0001  |               |
|  | A/H3                              | 169                        | 43,6 | 168                 | 99,4  | 1        | 0,6 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 177      | 45,5 | 174                 | 98,3 | 3        | 1,7  | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 48,0                               | 72,0                    | <.0001   | 0,46         | 0,35         | 0,61         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001  |               |
|  | B                                 | 151                        | 38,9 | 151                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 48,0          | 24,0                | 48,0                | 72,0           | 48,0                    | 96,0                    | 138      | 35,5 | 131                 | 94,9 | 7        | 5,1  | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                                 | NE                      | 0,0028   | 0,65         | 0,49         | 0,86         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001  |               |
|  | Miscellaneous                     | 4                          | 1,0  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 72,0          | 24,0                | 120,0               | 120,0          | 24,0                    | 120,0                   | 8        | 2,1  | 7                   | 87,5 | 1        | 12,5 | 60,0          | 48,0                | 96,0                | 96,0           | 48,0                               | 120,0                   | 0,3149   | 3,00         | 0,32         | 27,84        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,5245  |               |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 197                        | 50,8 | 196                 | 99,5  | 1        | 0,5 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 210      | 54,0 | 206                 | 98,1 | 4        | 1,9  | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | NE                                 | NE                      | <.0001   | 0,44         | 0,34         | 0,57         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0306  | <.0001  |               |
|  | B                                 | 151                        | 38,9 | 151                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 48,0          | 24,0                | 48,0                | 72,0           | 48,0                    | 96,0                    | 138      | 35,5 | 131                 | 94,9 | 7        | 5,1  | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                                 | NE                      | 0,0028   | 0,65         | 0,49         | 0,86         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001  |               |
|  | Miscellaneous                     | 4                          | 1,0  | 4                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 72,0          | 24,0                | 120,0               | 120,0          | 24,0                    | 120,0                   | 8        | 2,1  | 7                   | 87,5 | 1        | 12,5 | 60,0          | 48,0                | 96,0                | 96,0           | 48,0                               | 120,0                   | 0,3149   | 3,00         | 0,32         | 27,84        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,5245  |               |
|  | Time to treatment from flu onset  | >= 0 to <= 24 hours        | 165  | 42,5                | 164   | 99,4     | 1   | 0,6           | 24,0                | NE                  | NE             | 48,0                    | NE                      | NE       | 148  | 38,0                | 142  | 95,9     | 6    | 4,1           | 48,0                | 48,0                | 72,0           | 96,0                               | NE                      | NE       | <.0001       | 0,57         | 0,43         | 0,75  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9796  | <.0001        |
|  | > 24 to <= 48 hours               | 186                        | 47,9 | 186                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 208      | 53,5 | 202                 | 97,1 | 6        | 2,9  | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                               | 96,0                    | <.0001   | 0,57         | 0,44         | 0,74         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001  |               |
|  | Missing                           | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 48,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 0        | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0        | 0,0  | NE            | NE                  | NE                  | NE             | NE                                 | NE                      | NE       | NE           | NE           | NE           | NE  | NE  | NE      | NE            |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                               | 62                         | 16,0 | 62                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 72,0                    | 64       | 16,5 | 60                  | 93,8 | 4        | 6,3  | 48,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                               | 96,0                    | 0,0009   | 0,47         | 0,30         | 0,74         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3506  | 0,0002  |               |
|  | No                                | 290                        | 74,7 | 289                 | 99,7  | 1        | 0,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 292      | 75,1 | 284                 | 97,3 | 8        | 2,7  | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                               | 96,0                    | <.0001   | 0,61         | 0,50         | 0,74         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | <.0001  |               |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 130                        | 33,5 | 130                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 126      | 32,4 | 120                 | 95,2 | 6        | 4,8  | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                               | 96,0                    | 0,0010   | 0,60         | 0,44         | 0,82         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3021  | <.0001  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |  |               |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|--|---------------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test |  | Peto-Prentice |
| Name  | Level  | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |  |               |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 100                        | 25,8 | 99                  | 99,0  | 1        | 1,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 88                  | 22,6 | 88                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 48,0          | 24,0                | 48,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0709                             | 0,72         | 0,50         | 1,03         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0006           |  |               |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 77                         | 19,8 | 77                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 102                 | 26,2 | 97                  | 95,1  | 5        | 4,9 | 48,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,47         | 0,32         | 0,68         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | <.0001           |  |               |
|   | Missing  | 45                         | 11,6 | 45                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 40                  | 10,3 | 39                  | 97,5  | 1        | 2,5 | 48,0          | 24,0                | 48,0                | 72,0           | 48,0                    | 72,0                    | 0,0330                             | 0,55         | 0,32         | 0,96         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0015           |  |               |
| Vaccination status                                | Yes  | 84                         | 21,6 | 84                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 99                  | 25,4 | 96                  | 97,0  | 3        | 3,0 | 48,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0005                             | 0,53         | 0,37         | 0,76         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5708       | <.0001           |  |               |
|   | No   | 268                        | 69,1 | 267                 | 99,6  | 1        | 0,4 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 257                 | 66,1 | 248                 | 96,5  | 9        | 3,5 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,60         | 0,49         | 0,75         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | <.0001           |  |               |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 71                         | 18,3 | 70                  | 98,6  | 1        | 1,4 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 48,0           | 48,0                    | 72,0                    | 65                  | 16,7 | 61                  | 93,8  | 4        | 6,2 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0448                             | 0,66         | 0,43         | 0,99         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4581       | 0,0007           |  |               |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 28                         | 7,2  | 28                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 60,0           | 24,0                    | 96,0                    | 30                  | 7,7  | 28                  | 93,3  | 2        | 6,7 | 48,0          | 48,0                | 96,0                | 96,0           | 72,0                    | 120,0                   | 0,3127                             | 0,72         | 0,38         | 1,37         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0323           |  |               |
|   | Other  | 253                        | 65,2 | 253                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 261                 | 67,1 | 255                 | 97,7  | 6        | 2,3 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,52         | 0,42         | 0,65         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | <.0001           |  |               |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 138                        | 35,6 | 138                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 136                 | 35,0 | 132                 | 97,1  | 4        | 2,9 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,55         | 0,40         | 0,74         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6328       | <.0001           |  |               |
|   | No   | 214                        | 55,2 | 213                 | 99,5  | 1        | 0,5 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 220                 | 56,6 | 212                 | 96,4  | 8        | 3,6 | 48,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,60         | 0,48         | 0,76         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | <.0001           |  |               |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 112                        | 28,9 | 112                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 48,0                    | 120                 | 30,8 | 116                 | 96,7  | 4        | 3,3 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,47         | 0,34         | 0,66         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1571       | <.0001           |  |               |
|   | No   | 240                        | 61,9 | 239                 | 99,6  | 1        | 0,4 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 236                 | 60,7 | 228                 | 96,6  | 8        | 3,4 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0001                             | 0,64         | 0,51         | 0,80         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | <.0001           |  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name   | Level | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|--|-------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|  |       | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
|  |       | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 14                         | 3,6  | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 48,0           | 24,0                    | 96,0                    | 14                  | 3,6  | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 48,0          | 24,0                | 72,0                | 84,0           | 48,0                    | 120,0                   | 0,1944                             | 0,53         | 0,21         | 1,39         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8233           | 0,1678        |
|  | No    | 338                        | 87,1 | 337                 | 99,7  | 1        | 0,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 342                 | 87,9 | 330                 | 96,5  | 12       | 3,5 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,58         | 0,48         | 0,70         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | <.0001           | <.0001        |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 20                         | 5,2  | 19                  | 95,0  | 1        | 5,0 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 60,0           | 24,0                    | 96,0                    | 28                  | 7,2  | 28                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 60,0          | 24,0                | 72,0                | 84,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,5704                             | 0,80         | 0,38         | 1,70         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2500           | 0,1539        |
|  | No    | 332                        | 85,6 | 332                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 328                 | 84,3 | 316                 | 96,3  | 12       | 3,7 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,57         | 0,47         | 0,69         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | <.0001           | <.0001        |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 44                         | 11,3 | 43                  | 97,7  | 1        | 2,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | 24,0                    | 72,0                    | 47                  | 12,1 | 46                  | 97,9  | 1        | 2,1 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,0329                             | 0,57         | 0,34         | 0,96         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7542           | 0,0001        |
|  | No    | 308                        | 79,4 | 308                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 309                 | 79,4 | 298                 | 96,4  | 11       | 3,6 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,58         | 0,47         | 0,70         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | <.0001           | <.0001        |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 99                         | 25,5 | 98                  | 99,0  | 1        | 1,0 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 48,0           | 48,0                    | 72,0                    | 95                  | 24,4 | 89                  | 93,7  | 6        | 6,3 | 72,0          | 48,0                | 72,0                | 96,0           | NE                      | NE                      | 0,0212                             | 0,67         | 0,47         | 0,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2040           | <.0001        |
|  | No    | 253                        | 65,2 | 253                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 261                 | 67,1 | 255                 | 97,7  | 6        | 2,3 | 48,0          | NE                  | NE                  | 72,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,52         | 0,42         | 0,65         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | <.0001           | <.0001        |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11                         | 2,8  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 8                   | 2,1  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 48,0          | 24,0                | 72,0                | 72,0           | 24,0                    | 120,0                   | 0,0276                             | 0,20         | 0,05         | 0,89         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1799           | 0,0148        |
|  | No    | 341                        | 87,9 | 340                 | 99,7  | 1        | 0,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 348                 | 89,5 | 336                 | 96,6  | 12       | 3,4 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,59         | 0,49         | 0,71         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | <.0001           | <.0001        |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46                         | 11,9 | 45                  | 97,8  | 1        | 2,2 | 24,0          | 24,0                | 48,0                | 48,0           | 24,0                    | 96,0                    | 54                  | 13,9 | 51                  | 94,4  | 3        | 5,6 | 48,0          | 24,0                | 72,0                | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | 0,9278                             | 1,02         | 0,62         | 1,68         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0123           | 0,1067        |
|  | No    | 306                        | 78,9 | 306                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 302                 | 77,6 | 293                 | 97,0  | 9        | 3,0 | 48,0          | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                    | 96,0                    | <.0001                             | 0,52         | 0,43         | 0,64         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | <.0001           | <.0001        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

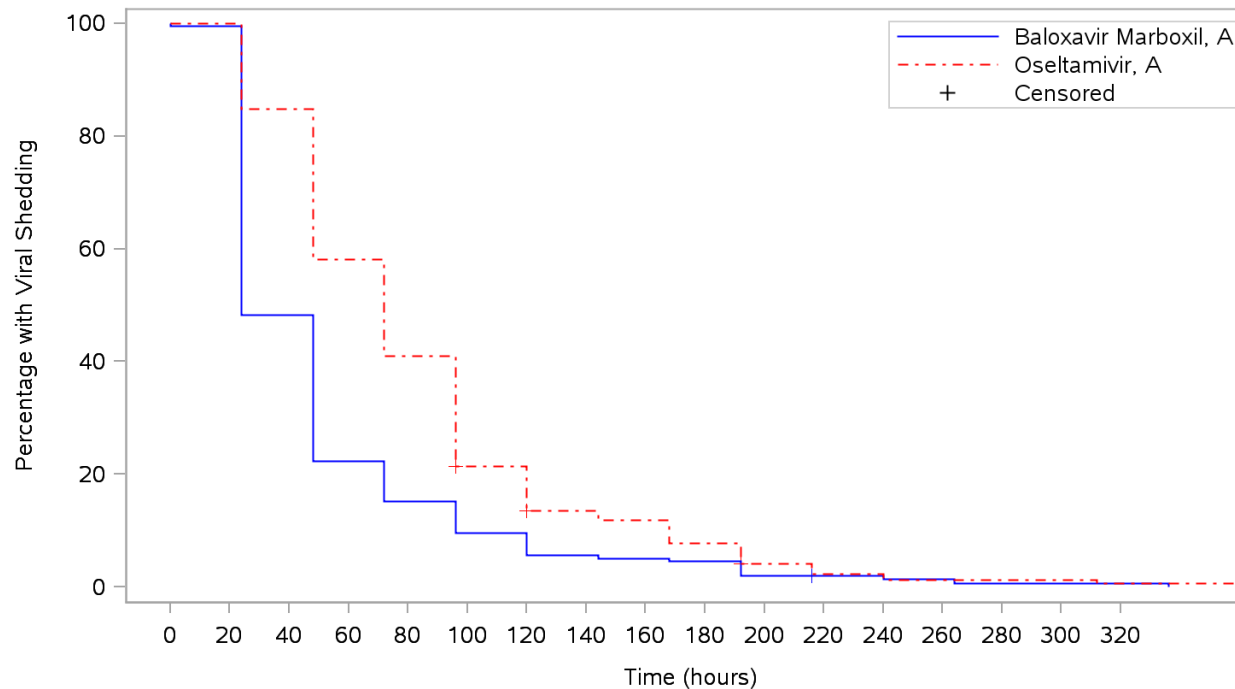
POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|   |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |     |                     |     |          |   |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |              |              |              |                  |   |               |         |
|---|-------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|---|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|---|---------------|---------|
| Name  | Level | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |   | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank                           |                         | Hazard Ratio |              |              | Interaction Test |   | Peto-Prentice |         |
|   |       | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value      | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL     | Convergence Status                            | p-value (lr)  | p-value |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 32                         | 8,2  | 32                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 24,0          | NE                  | NE                  | 24,0           | 24,0                    | 48,0                    | 37  | 9,5                 | 34  | 91,9     | 3 | 8,1           | 48,0       | NE                  | NE                  | 72,0           | 48,0                               | 96,0                    | <.0001       | 0,24         | 0,12         | 0,50             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0376        | <.0001  |
|   | No    | 320                        | 82,5 | 319                 | 99,7  | 1        | 0,3 | 24,0          | NE                  | NE                  | 48,0           | NE                      | NE                      | 319 | 82,0                | 310 | 97,2     | 9 | 2,8           | 48,0       | NE                  | NE                  | 96,0           | 72,0                               | 96,0                    | <.0001       | 0,61         | 0,50         | 0,73             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | <.0001  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2



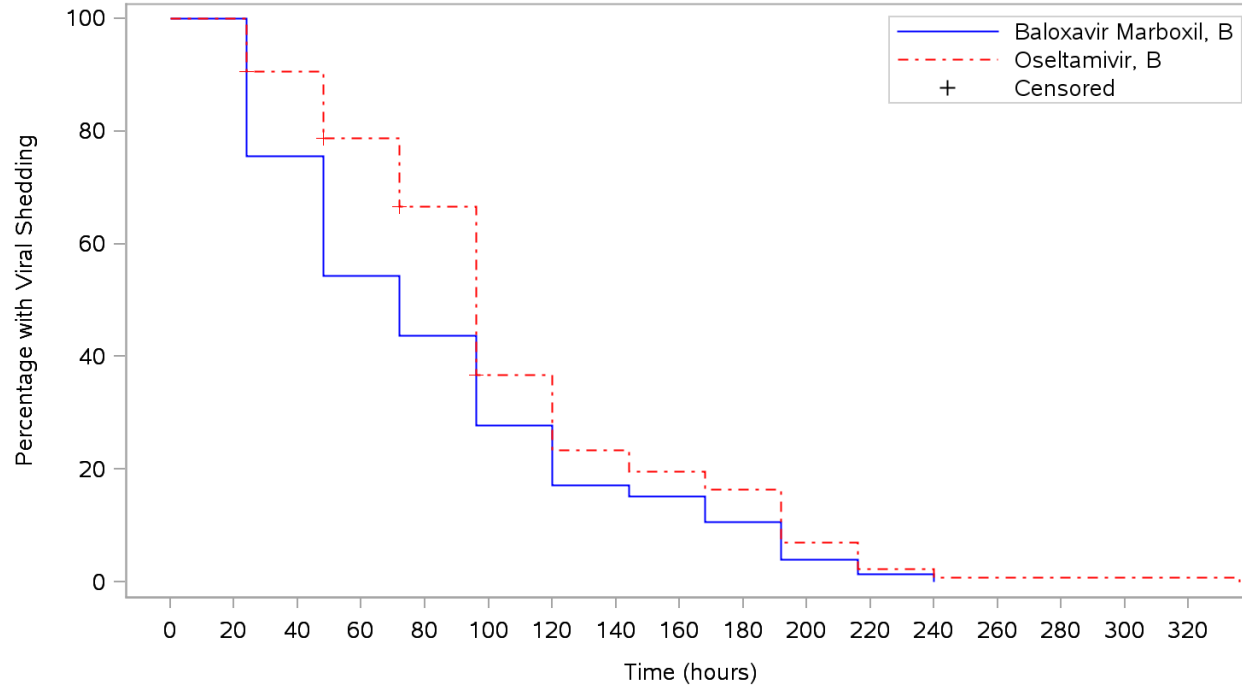
|                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, A | 197 | 196 | 95  | 44  | 30 | 19 | 19 | 11 | 10 | 9  | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Oseltamivir, A        | 210 | 210 | 178 | 122 | 86 | 43 | 43 | 26 | 23 | 15 | 7 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, A | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Oseltamivir, A        | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..1686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:44



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2

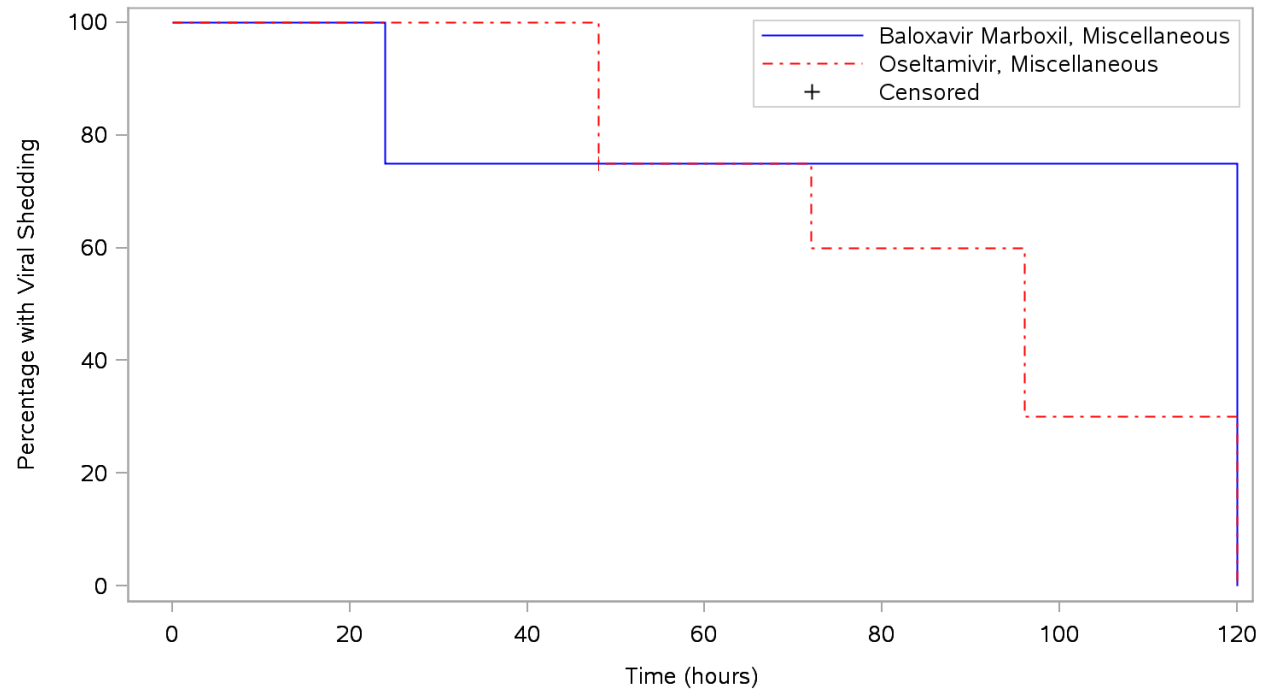


|                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 151 | 151 | 114 | 82  | 66 | 42 | 42 | 26 | 23 | 16 | 6 | 2 | 2 | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, B        | 138 | 138 | 122 | 104 | 87 | 47 | 47 | 30 | 25 | 21 | 9 | 3 | 3 | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, B        | 0   | 0   | 3   | 5   | 6  | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  | 7 | 7 | 7 | 7  | 7  | 7  | 7  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..1686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2

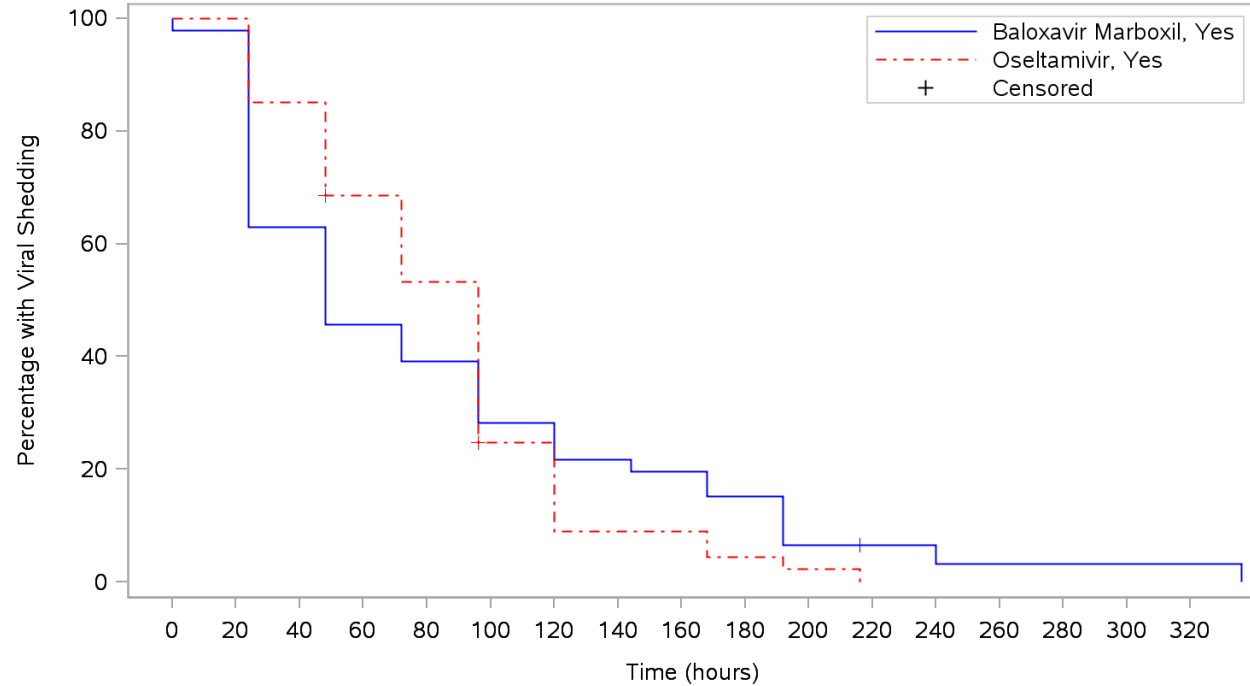


| Patients at risk                  |  | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 |
|-----------------------------------|--|---|----|----|----|----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 4 | 4  | 3  | 3  | 3  | 3   | 3   |
| Osetamivir, Miscellaneous         |  | 8 | 8  | 8  | 5  | 4  | 2   | 2   |
| Patients censored                 |  |   |    |    |    |    |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   |
| Osetamivir, Miscellaneous         |  | 0 | 0  | 0  | 1  | 1  | 1   | 1   |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..1686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Metabolic disorders

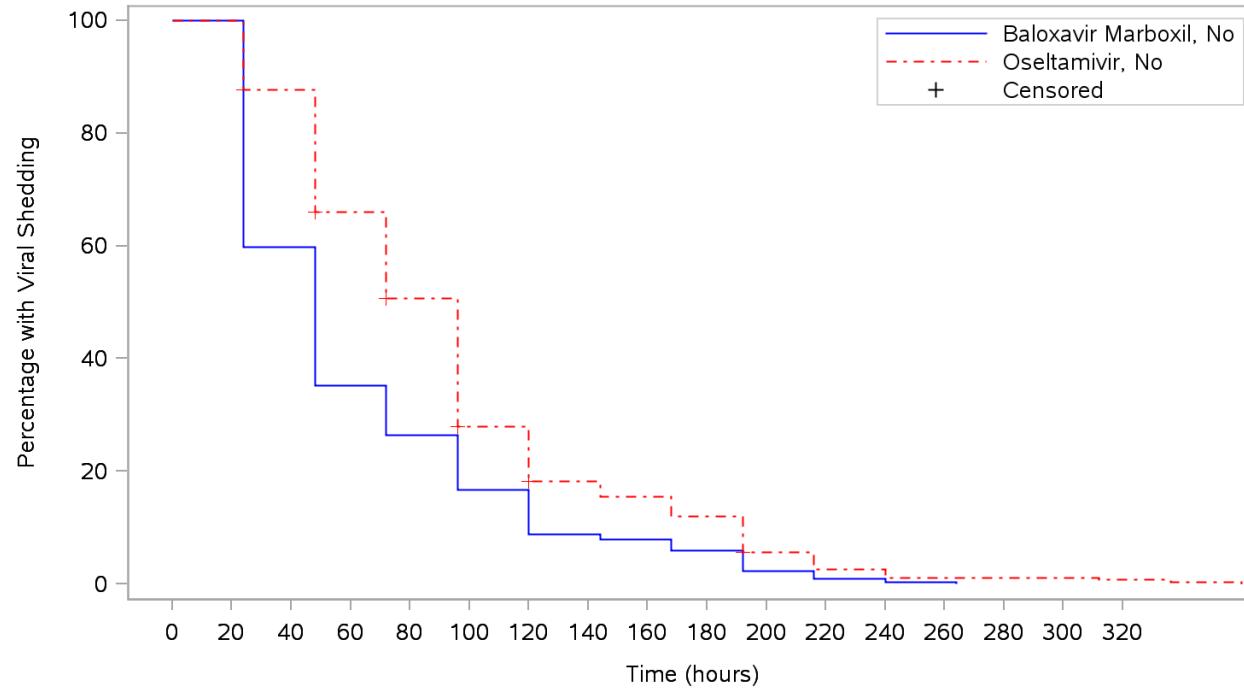


|                         |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk        |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 46 | 45 | 29 | 21 | 18 | 13 | 13 | 10 | 9 | 7 | 3 | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Oseltamivir, Yes        | 54 | 54 | 46 | 36 | 28 | 11 | 11 | 4  | 4 | 2 | 1 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Patients censored       |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Oseltamivir, Yes        | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3 | 3 | 3 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..1686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Metabolic disorders

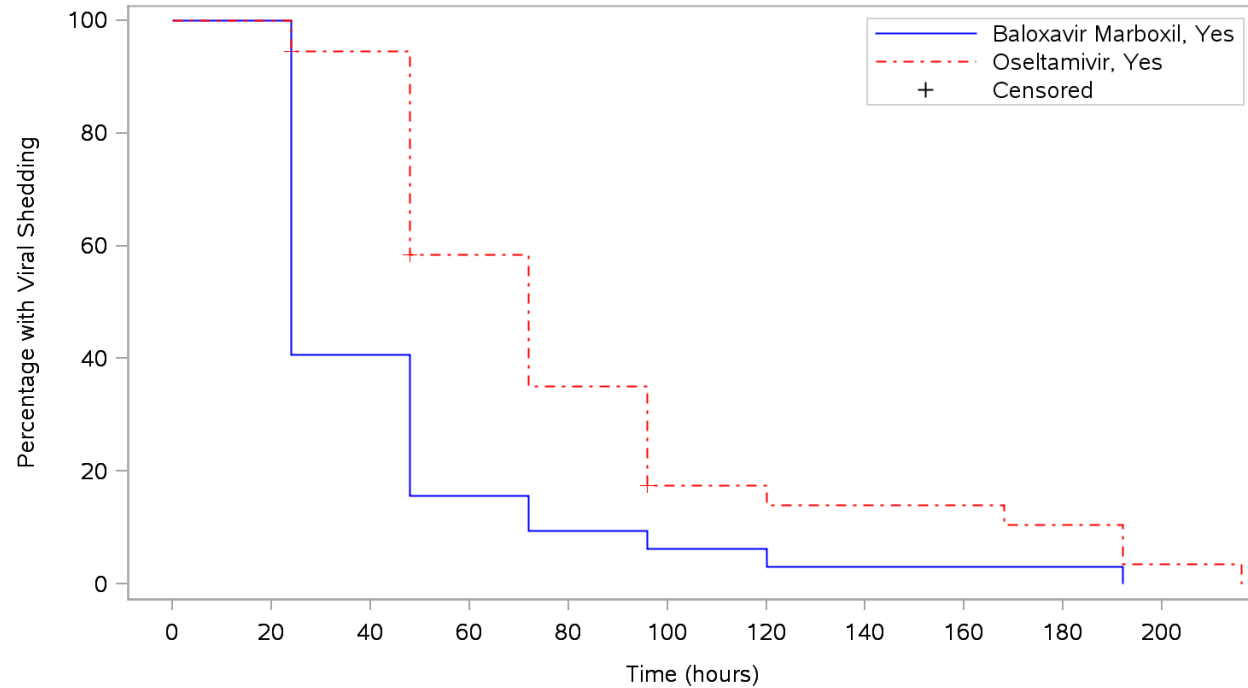


|                        |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|
| Patients at risk       |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, No | 306 | 306 | 183 | 108 | 81  | 51 | 51 | 27 | 24 | 18 | 7  | 3 | 3 | 1 | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, No        | 302 | 302 | 262 | 195 | 149 | 81 | 81 | 52 | 44 | 34 | 15 | 7 | 7 | 3 | 3  | 3  | 2  |
| Patients censored      |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, No | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, No        | 0   | 0   | 3   | 5   | 6   | 7  | 8  | 8  | 8  | 8  | 9  | 9 | 9 | 9 | 9  | 9  | 9  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..1686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)

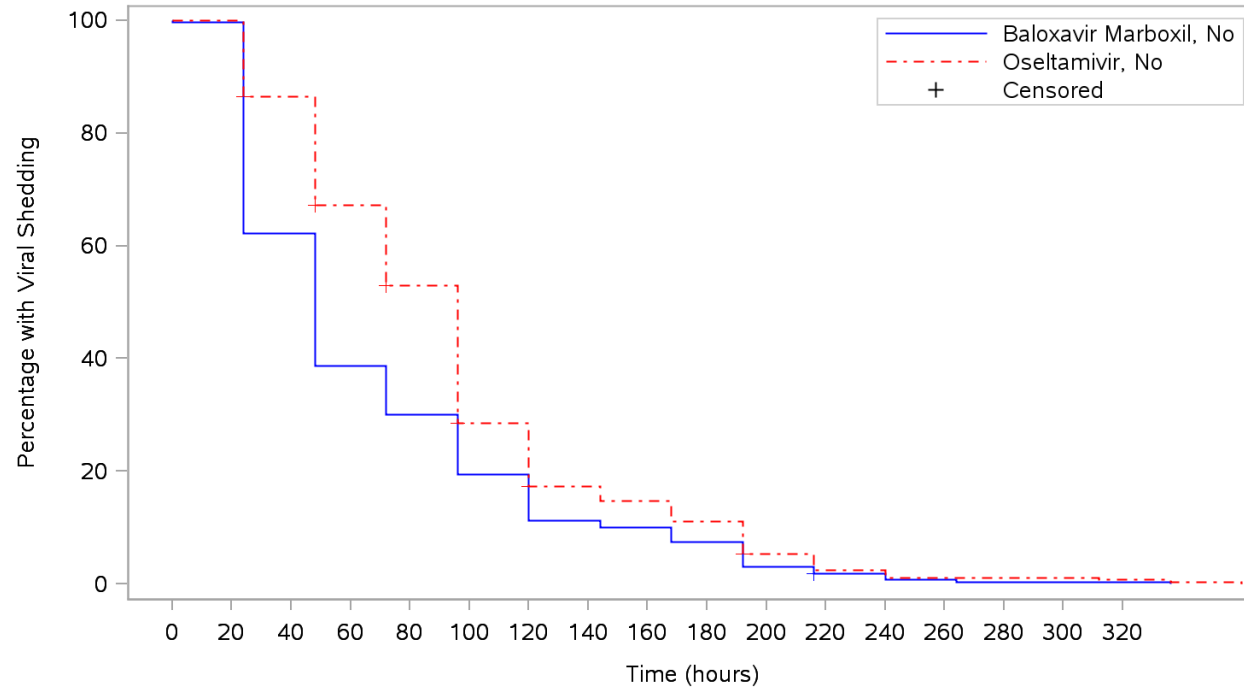


| Patients at risk        | 0  | 25 | 50 | 75 | 100 | 125 | 150 | 175 | 200 |   |    |
|-------------------------|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|----|
| Baloxavir Marboxil, Yes | 32 | 32 | 13 | 5  | 3   | 2   | 2   | 1   | 1   | 1 | NE |
| Osetamivir, Yes         | 37 | 37 | 34 | 20 | 12  | 5   | 5   | 4   | 4   | 3 | 1  |
| Patients censored       |    |    |    |    |     |     |     |     |     |   |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 | NE |
| Osetamivir, Yes         | 0  | 0  | 1  | 2  | 2   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3 | 3  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..1686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by Virus Titer**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)



|                        |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Patients at risk       |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, No | 320 | 319 | 199 | 124 | 96  | 62 | 62 | 36 | 32 | 24 | 10 | 5 | 5 | 2 | 1 | 1 |
| Osetamivir, No         | 319 | 319 | 274 | 211 | 165 | 87 | 87 | 52 | 44 | 33 | 15 | 7 | 7 | 3 | 3 | 2 |
| Patients censored      |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
| Baloxavir Marboxil, No | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Osetamivir, No         | 0   | 0   | 2   | 4   | 5   | 7  | 8  | 8  | 8  | 8  | 9  | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..1686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_VT\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:44

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level                | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |            |      |          |       |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |   |   |                  |               |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|------------|------|----------|-------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|---|---|------------------|---------------|
|                                     |                      | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | with Event |      | Censored |       | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           | Hazard Ratio |              |   |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n          | %    | n        | %     | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL                                  | Convergence Status                            | p-value (1r)     | p-value       |
| All                                 | n/a                  | 385                        | 99,2 | 220                 | 57,1 | 165      | 42,9 | 168,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 384                 | 98,7 | 199        | 51,8 | 185      | 48,2  | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                   | 240,0                   | 0,1670                             | 0,86         | 0,70         | 1,06  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2882        |
| Sex                                 | Male                 | 192                        | 49,5 | 102                 | 53,1 | 90       | 46,9 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                   | 264,0                   | 190                 | 48,8 | 86         | 45,3 | 104      | 54,7  | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 264,0                   | 0,3088                             | 0,85         | 0,62         | 1,16  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7207           | 0,2408        |
|                                     | Female               | 193                        | 49,7 | 118                 | 61,1 | 75       | 38,9 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 192,0          | 216,0                   | 216,0                   | 194                 | 49,9 | 113        | 58,2 | 81       | 41,8  | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 192,0          | 216,0                   | 240,0                   | 0,3951                             | 0,88         | 0,66         | 1,18  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7539        |
| Age                                 | < 18 years           | 13                         | 3,4  | 9                   | 69,2 | 4        | 30,8 | 168,0         | 24,0                | 240,0               | 240,0          | 72,0                    | 336,0                   | 17                  | 4,4  | 9          | 52,9 | 8        | 47,1  | 168,0         | 48,0                | 192,0               | 192,0          | 168,0                   | 336,0                   | 0,6894                             | 1,24         | 0,44         | 3,49  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9561           | 0,8621        |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 261                        | 67,3 | 157                 | 60,2 | 104      | 39,8 | 168,0         | 120,0               | 168,0               | 216,0          | 192,0                   | 216,0                   | 265                 | 68,1 | 145        | 54,7 | 120      | 45,3  | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,2111                             | 0,85         | 0,67         | 1,09  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,3047        |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 84                         | 21,6 | 42                  | 50,0 | 42       | 50,0 | 192,0         | 120,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                   | 264,0                   | 77                  | 19,8 | 37         | 48,1 | 40       | 51,9  | 192,0         | 168,0               | 216,0               | 240,0          | 216,0                   | 336,0                   | 0,4715                             | 0,84         | 0,52         | 1,36  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,4214        |
|                                     | >= 75 years          | 27                         | 7,0  | 12                  | 44,4 | 15       | 55,6 | 192,0         | 24,0                | 240,0               | 240,0          | 192,0                   | 336,0                   | 25                  | 6,4  | 8          | 32,0 | 17       | 68,0  | 168,0         | 24,0                | NE                  | NE             | 168,0                   | NE                      | 0,7347                             | 0,85         | 0,33         | 2,19  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,9612        |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 187                        | 48,2 | 90                  | 48,1 | 97       | 51,9 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 336,0                   | 198                 | 50,9 | 96         | 48,5 | 102      | 51,5  | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 240,0                   | 0,7005                             | 1,06         | 0,78         | 1,46  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0977           | 0,7580        |
|                                     | >= 15                | 198                        | 51,0 | 130                 | 65,7 | 68       | 34,3 | 120,0         | 96,0                | 168,0               | 192,0          | 192,0                   | 216,0                   | 186                 | 47,8 | 103        | 55,4 | 83       | 44,6  | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,0409                             | 0,74         | 0,56         | 0,99  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1257        |
| Geographic region                   | Asia                 | 159                        | 41,0 | 52                  | 32,7 | 107      | 67,3 | 192,0         | 192,0               | 216,0               | 240,0          | 216,0                   | 336,0                   | 151                 | 38,8 | 47         | 31,1 | 104      | 68,9  | 192,0         | 192,0               | 240,0               | 240,0          | 240,0                   | 360,0                   | 0,6275                             | 0,90         | 0,59         | 1,38  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6234           | 0,8218        |
|                                     | Rest of the world    | 226                        | 58,2 | 168                 | 74,3 | 58       | 25,7 | 120,0         | 96,0                | 144,0               | 192,0          | NE                      | NE                      | 233                 | 59,9 | 152        | 65,2 | 81       | 34,8  | 168,0         | 96,0                | 168,0               | 192,0          | 192,0                   | 216,0                   | 0,1164                             | 0,82         | 0,65         | 1,05  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1575        |
| Body weight                         | < 80 kg              | 238                        | 61,3 | 116                 | 48,7 | 122      | 51,3 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 240,0                   | 232                     | 59,6                | 95   | 40,9       | 137  | 59,1     | 192,0 | NE            | NE                  | 240,0               | 240,0          | 288,0                   | 0,0525                  | 0,75                               | 0,56         | 1,00         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1644  | 0,0668           |               |
|                                     | >= 80 kg             | 147                        | 37,9 | 104                 | 70,7 | 43       | 29,3 | 120,0         | 96,0                | 168,0               | 192,0          | 192,0                   | 216,0                   | 152                 | 39,1 | 104        | 68,4 | 48       | 31,6  | 120,0         | 96,0                | 168,0               | 192,0          | 192,0                   | 216,0                   | 0,8579                             | 1,03         | 0,76         | 1,39  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7908        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |                                   | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |          |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |          |              |              |   |   |   |               |        |
|--|-----------------------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|--------------|---|---|---|---------------|--------|
|  |                                   | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                                    |                         | log-rank | Hazard Ratio |              |   |   | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| Name                                     | Level                             | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n        | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value  | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL                                  | Convergence Status                            | p-value (lr)                                  | p-value       |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                           | 28                         | 7,2  | 19                  | 67,9  | 9        | 32,1 | 120,0         | 48,0                | 192,0               | 192,0          | 144,0                   | 240,0                   | 35       | 9,0  | 16         | 45,7 | 19       | 54,3 | 192,0         | 120,0               | 192,0               | 312,0          | 192,0                              | 696,0                   | 0,0504   | 0,49         | 0,23         | 1,01  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0080  | 0,0555        |        |
|  | A/H3                              | 181                        | 46,6 | 107                 | 59,1  | 74       | 40,9 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 187      | 48,1 | 96         | 51,3 | 91       | 48,7 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,2549   | 0,84         | 0,62         | 1,14  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,5582        |        |
|  | B                                 | 165                        | 42,5 | 86                  | 52,1  | 79       | 47,9 | 192,0         | 144,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 288,0                   | 147      | 37,8 | 76         | 51,7 | 71       | 48,3 | 192,0         | 120,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                              | 240,0                   | 0,7361   | 1,06         | 0,76         | 1,49  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,8782        |        |
|  | Miscellaneous                     | 11                         | 2,8  | 8                   | 72,7  | 3        | 27,3 | 24,0          | 24,0                | 72,0                | 72,0           | 24,0                    | NE                      | 15       | 3,9  | 11         | 73,3 | 4        | 26,7 | 24,0          | 24,0                | 240,0               | 24,0           | 336,0                              | 0,1638                  | 0,43     | 0,13         | 1,44         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,2171  |               |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 209                        | 53,9 | 126                 | 60,3  | 83       | 39,7 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 192,0          | 192,0                   | 216,0                   | 222      | 57,1 | 112        | 50,5 | 110      | 49,5 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,0745   | 0,78         | 0,59         | 1,03  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0087  | 0,2172        |        |
|  | B                                 | 165                        | 42,5 | 86                  | 52,1  | 79       | 47,9 | 192,0         | 144,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 288,0                   | 147      | 37,8 | 76         | 51,7 | 71       | 48,3 | 192,0         | 120,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                              | 240,0                   | 0,7361   | 1,06         | 0,76         | 1,49  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,8782        |        |
|  | Miscellaneous                     | 11                         | 2,8  | 8                   | 72,7  | 3        | 27,3 | 24,0          | 24,0                | 72,0                | 72,0           | 24,0                    | NE                      | 15       | 3,9  | 11         | 73,3 | 4        | 26,7 | 24,0          | 24,0                | 240,0               | 24,0           | 336,0                              | 0,1638                  | 0,43     | 0,13         | 1,44         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,2171  |               |        |
|  | Time to treatment from flu onset  | >= 0 to <= 24 hours        | 178  | 45,9                | 98    | 55,1     | 80   | 44,9          | 168,0               | 168,0               | 192,0          | 216,0                   | 192,0                   | 240,0    | 153  | 39,3       | 75   | 49,0     | 78   | 51,0          | 192,0               | 168,0               | 192,0          | 216,0                              | 216,0                   | 240,0    | 0,4047       | 0,87         | 0,63  | 1,21  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9608        | 0,2719 |
|  | > 24 to <= 48 hours               | 206                        | 53,1 | 121                 | 58,7  | 85       | 41,3 | 144,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 231      | 59,4 | 124        | 53,7 | 107      | 46,3 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 264,0                   | 0,3048   | 0,87         | 0,66         | 1,14  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,5746        |        |
|  | Missing                           | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 192,0         | NE                  | NE                  | 192,0          | NE                      | NE                      | 0        | 0,0  | 0          | 0,0  | 0        | 0,0  | NE            | NE                  | NE                  | NE             | NE                                 | NE                      | NE       | NE           | NE           | NE  | NE  | NE  | NE            | NE     |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                               | 69                         | 17,8 | 43                  | 62,3  | 26       | 37,7 | 168,0         | 96,0                | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 336,0                   | 67       | 17,2 | 34         | 50,7 | 33       | 49,3 | 192,0         | 120,0               | 216,0               | 240,0          | 216,0                              | 240,0                   | 0,3583   | 0,79         | 0,47         | 1,31  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6211  | 0,3054        |        |
|  | No                                | 316                        | 81,4 | 177                 | 56,0  | 139      | 44,0 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 317      | 81,5 | 165        | 52,1 | 152      | 47,9 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,2802   | 0,88         | 0,70         | 1,11  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,4772        |        |
| Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 139                        | 35,8 | 70                  | 50,4  | 69       | 49,6 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 336,0                   | 138      | 35,5 | 71         | 51,4 | 67       | 48,6 | 168,0         | 96,0                | 192,0               | 240,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,9914   | 1,00         | 0,70         | 1,43  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7010  | 0,6617        |        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name  | Level  | n                          | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 112                        | 28,9 | 64                  | 57,1 | 48       | 42,9 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 96                  | 24,7 | 50         | 52,1 | 46       | 47,9 | 168,0         | 96,0                | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,9030                             | 0,97         | 0,65         | 1,47         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,9420        |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 84                         | 21,6 | 47                  | 56,0 | 37       | 44,0 | 120,0         | 96,0                | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 108                 | 27,8 | 55         | 50,9 | 53       | 49,1 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 288,0                   | 0,3087                             | 0,80         | 0,52         | 1,23         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2062        |
|   | Missing  | 50                         | 12,9 | 39                  | 78,0 | 11       | 22,0 | 120,0         | 96,0                | 192,0               | 192,0          | 192,0                   | 240,0                   | 42                  | 10,8 | 23         | 54,8 | 19       | 45,2 | 192,0         | 120,0               | 192,0               | 312,0          | 192,0                   | 336,0                   | 0,1041                             | 0,62         | 0,35         | 1,11         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0891        |
| Vaccination status                                | Yes  | 91                         | 23,5 | 47                  | 51,6 | 44       | 48,4 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                   | 336,0                   | 104                 | 26,7 | 52         | 50,0 | 52       | 50,0 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                   | 312,0                   | 0,8426                             | 1,05         | 0,67         | 1,63         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3586           | 0,9863        |
|   | No   | 294                        | 75,8 | 173                 | 58,8 | 121      | 41,2 | 144,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 216,0                   | 280                 | 72,0 | 147        | 52,5 | 133      | 47,5 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,1208                             | 0,83         | 0,65         | 1,05         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2519        |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 19,8 | 37                  | 48,1 | 40       | 51,9 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                   | 336,0                   | 70                  | 18,0 | 31         | 44,3 | 39       | 55,7 | 192,0         | 96,0                | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 336,0                   | 0,9590                             | 1,01         | 0,61         | 1,70         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3800           | 0,8753        |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34                         | 8,8  | 17                  | 50,0 | 17       | 50,0 | 168,0         | 48,0                | 216,0               | 240,0          | 192,0                   | 336,0                   | 32                  | 8,2  | 14         | 43,8 | 18       | 56,3 | 192,0         | 120,0               | 240,0               | 384,0          | 216,0                   | 528,0                   | 0,0755                             | 0,49         | 0,22         | 1,09         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,1664        |
|   | Other  | 274                        | 70,6 | 166                 | 60,6 | 108      | 39,4 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 216,0                   | 282                 | 72,5 | 154        | 54,6 | 128      | 45,4 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,2486                             | 0,87         | 0,68         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,3185        |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 149                        | 38,4 | 88                  | 59,1 | 61       | 40,9 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 264,0                   | 146                 | 37,5 | 74         | 50,7 | 72       | 49,3 | 192,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,3503                             | 0,85         | 0,61         | 1,19         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8761           | 0,5118        |
|   | No   | 236                        | 60,8 | 132                 | 55,9 | 104      | 44,1 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 216,0                   | 238                 | 61,2 | 125        | 52,5 | 113      | 47,5 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,2631                             | 0,86         | 0,66         | 1,12         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,3828        |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 122                        | 31,4 | 65                  | 53,3 | 57       | 46,7 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 312,0                   | 127                 | 32,6 | 72         | 56,7 | 55       | 43,3 | 168,0         | 96,0                | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 0,2898                             | 1,22         | 0,84         | 1,76         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0341           | 0,3466        |
|   | No   | 263                        | 67,8 | 155                 | 58,9 | 108      | 41,1 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 257                 | 66,1 | 127        | 49,4 | 130      | 50,6 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 240,0                   | 0,0209                             | 0,74         | 0,57         | 0,96         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,0519        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |     |            |     |          |     |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |         |              |              |                  |   |              |         |
|--|-------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|------------|-----|----------|-----|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|---------|--------------|--------------|------------------|---|--------------|---------|
|  |       | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | with Event |     | Censored |     | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank                           | Hazard Ratio            |         |              |              | Interaction Test | Peto-Prentice                                 |              |         |
| Name   | Level | n                          | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %          | n   | %        | n   | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL     | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15                         | 3,9  | 8                   | 53,3 | 7        | 46,7 | 120,0         | 72,0                | 192,0               | 336,0          | 120,0                   | NE                      | 17  | 4,4        | 9   | 52,9     | 8   | 47,1          | 192,0      | 24,0                | 240,0               | 240,0          | 168,0                              | 288,0                   | 0,8674  | 1,09         | 0,39         | 3,09             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6910       | 0,8020  |
|  | No    | 370                        | 95,4 | 212                 | 57,3 | 158      | 42,7 | 168,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 367 | 94,3       | 190 | 51,8     | 177 | 48,2          | 168,0      | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                              | 240,0                   | 0,1511  | 0,86         | 0,69         | 1,06             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3144  |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 21                         | 5,4  | 11                  | 52,4 | 10       | 47,6 | 168,0         | 24,0                | 192,0               | 192,0          | 168,0                   | 336,0                   | 29  | 7,5        | 12  | 41,4     | 17  | 58,6          | 168,0      | 48,0                | 240,0               | 240,0          | 192,0                              | 504,0                   | 0,5496  | 0,76         | 0,31         | 1,86             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7002       | 0,8024  |
|  | No    | 364                        | 93,8 | 209                 | 57,4 | 155      | 42,6 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 355 | 91,3       | 187 | 52,7     | 168 | 47,3          | 168,0      | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,2141  | 0,87         | 0,70         | 1,08             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3096  |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 45                         | 11,6 | 30                  | 66,7 | 15       | 33,3 | 168,0         | 96,0                | 192,0               | 192,0          | 192,0                   | 336,0                   | 52  | 13,4       | 27  | 51,9     | 25  | 48,1          | 192,0      | 96,0                | 240,0               | 312,0          | 192,0                              | 336,0                   | 0,1701  | 0,66         | 0,37         | 1,20             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3226       | 0,2058  |
|  | No    | 340                        | 87,6 | 190                 | 55,9 | 150      | 44,1 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 332 | 85,3       | 172 | 51,8     | 160 | 48,2          | 168,0      | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,3850  | 0,91         | 0,72         | 1,13             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5282  |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 111                        | 28,6 | 54                  | 48,6 | 57       | 51,4 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 192,0                   | 336,0                   | 102 | 26,2       | 45  | 44,1     | 57  | 55,9          | 192,0      | 168,0               | 216,0               | 264,0          | 216,0                              | 336,0                   | 0,4142  | 0,84         | 0,55         | 1,28             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8722       | 0,5277  |
|  | No    | 274                        | 70,6 | 166                 | 60,6 | 108      | 39,4 | 168,0         | 120,0               | 168,0               | 216,0          | 192,0                   | 216,0                   | 282 | 72,5       | 154 | 54,6     | 128 | 45,4          | 168,0      | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,2486  | 0,87         | 0,68         | 1,10             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3185  |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11                         | 2,8  | 6                   | 54,5 | 5        | 45,5 | 120,0         | 96,0                | 192,0               | 192,0          | 96,0                    | NE                      | 8   | 2,1        | 4   | 50,0     | 4   | 50,0          | 204,0      | 168,0               | 336,0               | 288,0          | 168,0                              | 336,0                   | 0,4412  | 0,59         | 0,15         | 2,27             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6158       | 0,2875  |
|  | No    | 374                        | 96,4 | 214                 | 57,2 | 160      | 42,8 | 168,0         | 144,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 376 | 96,7       | 195 | 51,9     | 181 | 48,1          | 168,0      | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,1992  | 0,87         | 0,70         | 1,08             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3570  |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 49                         | 12,6 | 23                  | 46,9 | 26       | 53,1 | 192,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 336,0                   | 56  | 14,4       | 19  | 33,9     | 37  | 66,1          | 192,0      | 120,0               | 240,0               | 240,0          | 192,0                              | NE                      | 0,3652  | 0,74         | 0,38         | 1,43             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4873       | 0,4134  |
|  | No    | 336                        | 86,6 | 197                 | 58,6 | 139      | 41,4 | 168,0         | 120,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                   | 240,0                   | 328 | 84,3       | 180 | 54,9     | 148 | 45,1          | 168,0      | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 192,0                              | 240,0                   | 0,2855  | 0,89         | 0,71         | 1,11             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4270  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

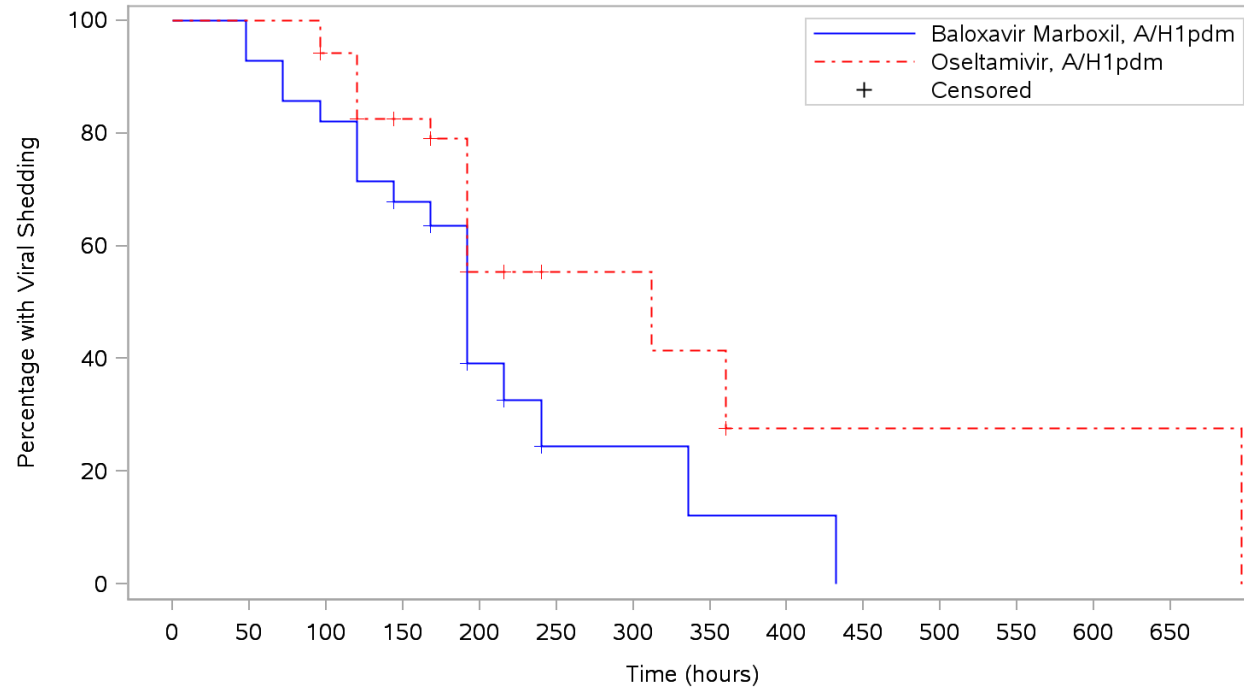
POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|   |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |            |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|---|-------|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|   |       | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name  | Level | n                          | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n          | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 35                         | 9,0  | 31                  | 88,6 | 4        | 11,4 | 96,0          | 48,0                | 120,0               | 168,0          | 120,0                   | 192,0                   | 46                  | 11,8 | 33         | 71,7 | 13       | 28,3 | 120,0         | 72,0                | 168,0               | 192,0          | 168,0                   | 192,0                   | 0,2425                             | 0,72         | 0,41         | 1,26         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4650           | 0,4298        |
|   | No    | 350                        | 90,2 | 189                 | 54,0 | 161      | 46,0 | 168,0         | 168,0               | 192,0               | 216,0          | 216,0                   | 240,0                   | 338                 | 86,9 | 166        | 49,1 | 172      | 50,9 | 192,0         | 168,0               | 192,0               | 240,0          | 216,0                   | 240,0                   | 0,2428                             | 0,87         | 0,70         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2765        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

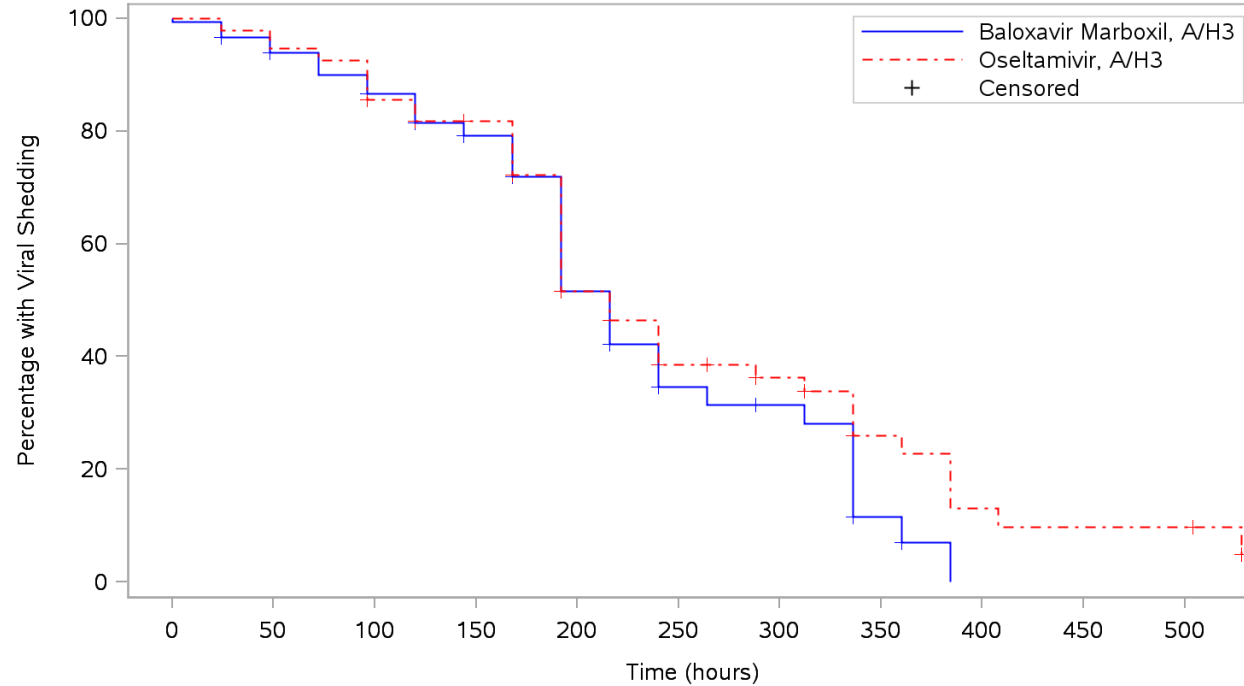


|                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 28 | 26 | 23 | 16 | 6  | 2  | 2  | 1  | 1  | NE | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H1pdm        | 35 | 35 | 32 | 24 | 7  | 4  | 4  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Patients censored           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H1pdm | 0  | 0  | 0  | 3  | 7  | 9  | 9  | 9  | 9  | NE | NE | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H1pdm        | 0  | 0  | 1  | 5  | 15 | 18 | 18 | 18 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

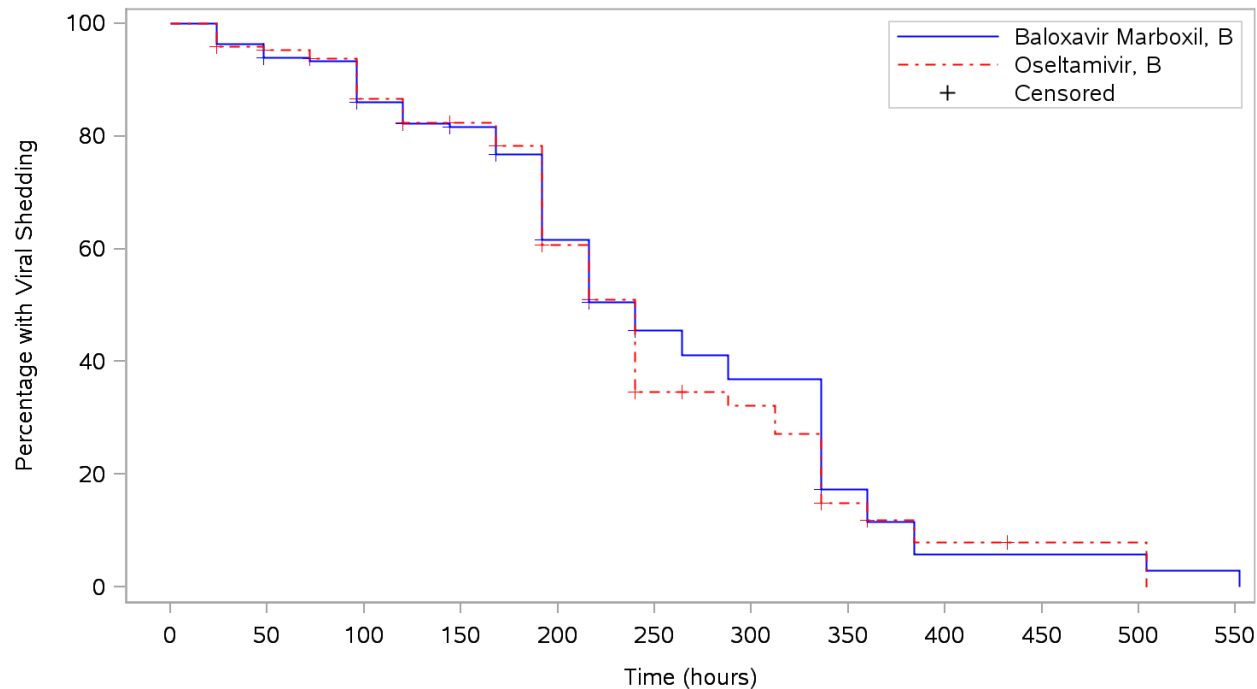


|                          |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk         |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 181 | 167 | 152 | 122 | 50 | 22 | 19 | 5  | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H3        | 187 | 177 | 156 | 130 | 41 | 19 | 15 | 8  | 4  | 3  | 3  |
| Patients censored        |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, A/H3 | 0   | 3   | 5   | 22  | 56 | 69 | 70 | 72 | NE | NE | NE |
| Oseltamivir, A/H3        | 0   | 0   | 4   | 23  | 70 | 83 | 86 | 89 | 89 | 89 | 89 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

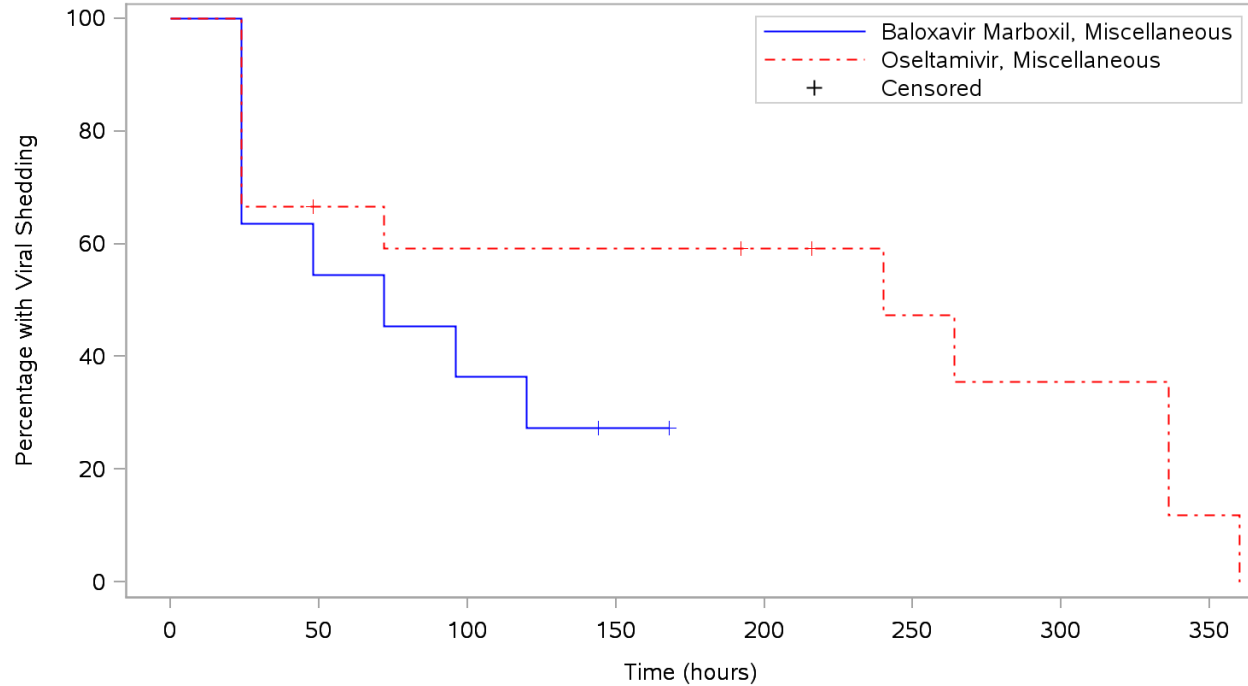


|                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 165 | 154 | 139 | 118 | 50 | 21 | 17 | 6  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| Oseltamivir, B        | 147 | 135 | 119 | 104 | 44 | 16 | 13 | 5  | 2  | 1  | 1  | NE |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0   | 1   | 3   | 17  | 60 | 77 | 77 | 79 | 79 | 79 | 79 | 79 |
| Oseltamivir, B        | 0   | 5   | 9   | 18  | 54 | 66 | 68 | 69 | 70 | 71 | 71 | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 1

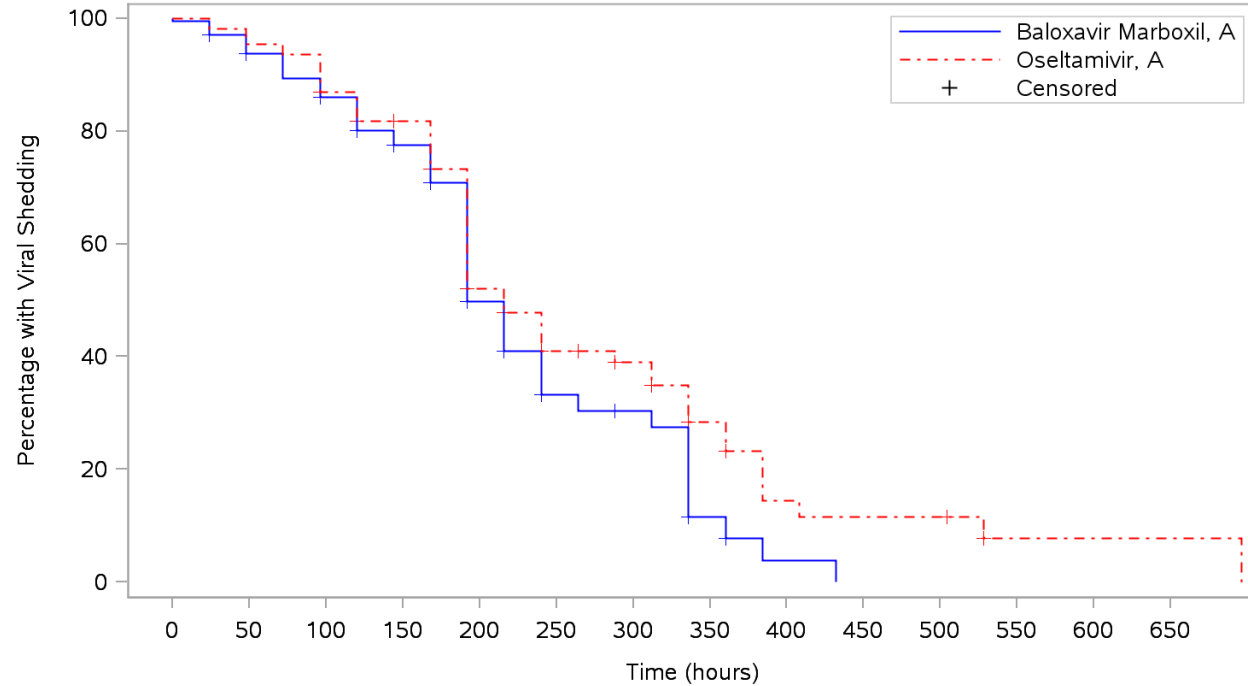


| Patients at risk                  |  | 0  | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 |
|-----------------------------------|--|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 11 | 6  | 4   | 1   | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, Miscellaneous        |  | 15 | 9  | 8   | 8   | 6   | 4   | 3   | 1   |
| Patients censored                 |  |    |    |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 0  | 0  | 0   | 2   | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, Miscellaneous        |  | 0  | 1  | 1   | 1   | 3   | 4   | 4   | 4   |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2



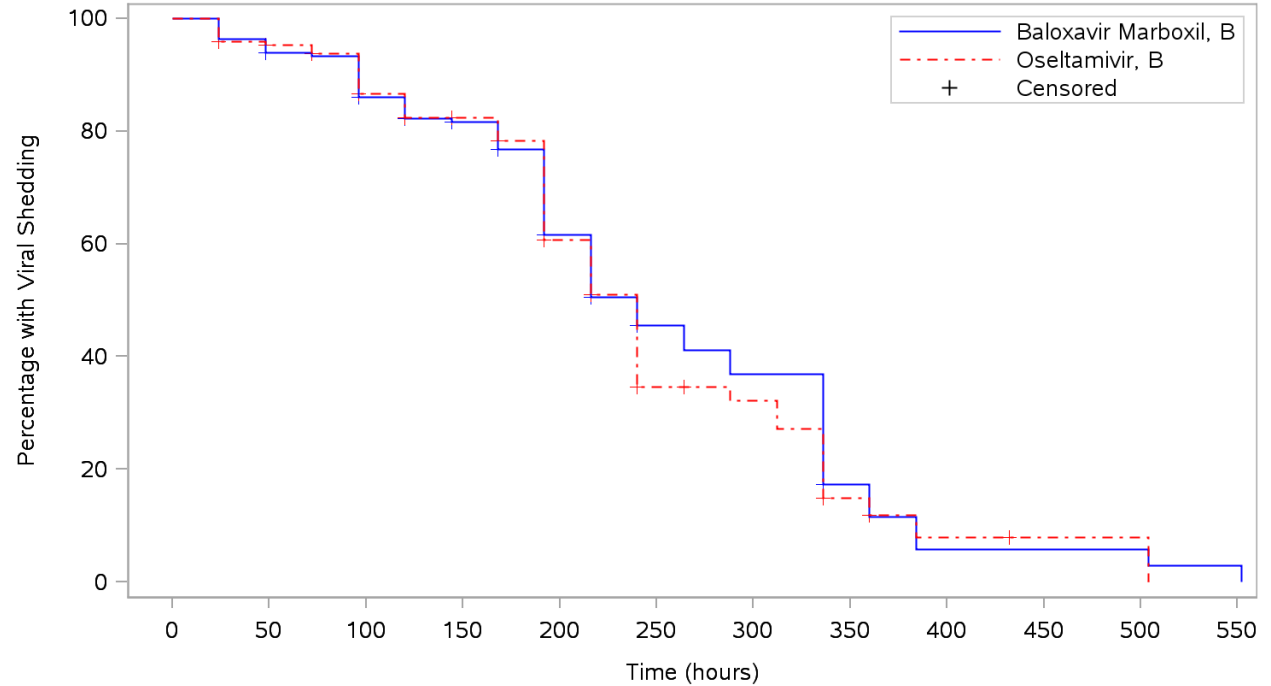
|                       |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, A | 209 | 193 | 175 | 138 | 56 | 24  | 21  | 6   | 1   | NE  | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, A        | 222 | 212 | 188 | 154 | 48 | 23  | 19  | 11  | 5   | 4   | 4   | 1   | 1   | 1   |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, A | 0   | 3   | 5   | 25  | 63 | 78  | 79  | 81  | 83  | NE  | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, A        | 0   | 0   | 5   | 28  | 85 | 101 | 104 | 107 | 108 | 108 | 108 | 110 | 110 | 110 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2

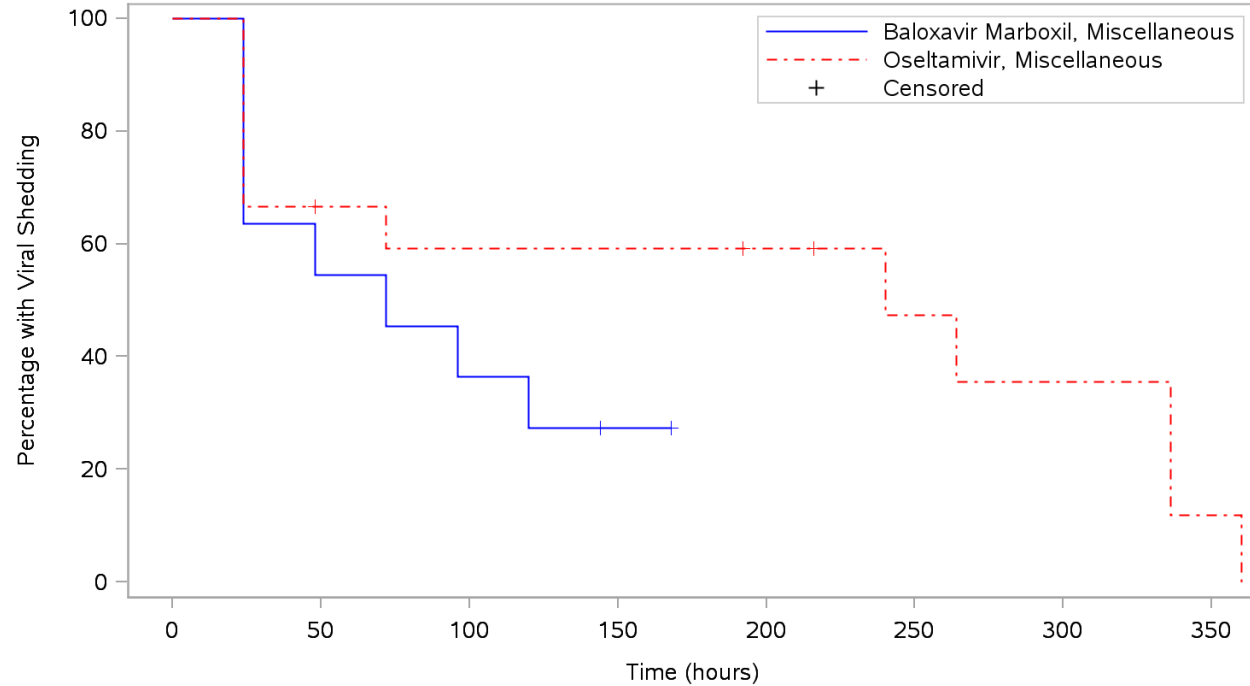


|                       |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 165 | 154 | 139 | 118 | 50 | 21 | 17 | 6  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| Oseltamivir, B        | 147 | 135 | 119 | 104 | 44 | 16 | 13 | 5  | 2  | 1  | 1  | NE |
| Patients censored     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, B | 0   | 1   | 3   | 17  | 60 | 77 | 77 | 79 | 79 | 79 | 79 | 79 |
| Oseltamivir, B        | 0   | 5   | 9   | 18  | 54 | 66 | 68 | 69 | 70 | 71 | 71 | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

Influenza virus type based on RT-PCR - 2

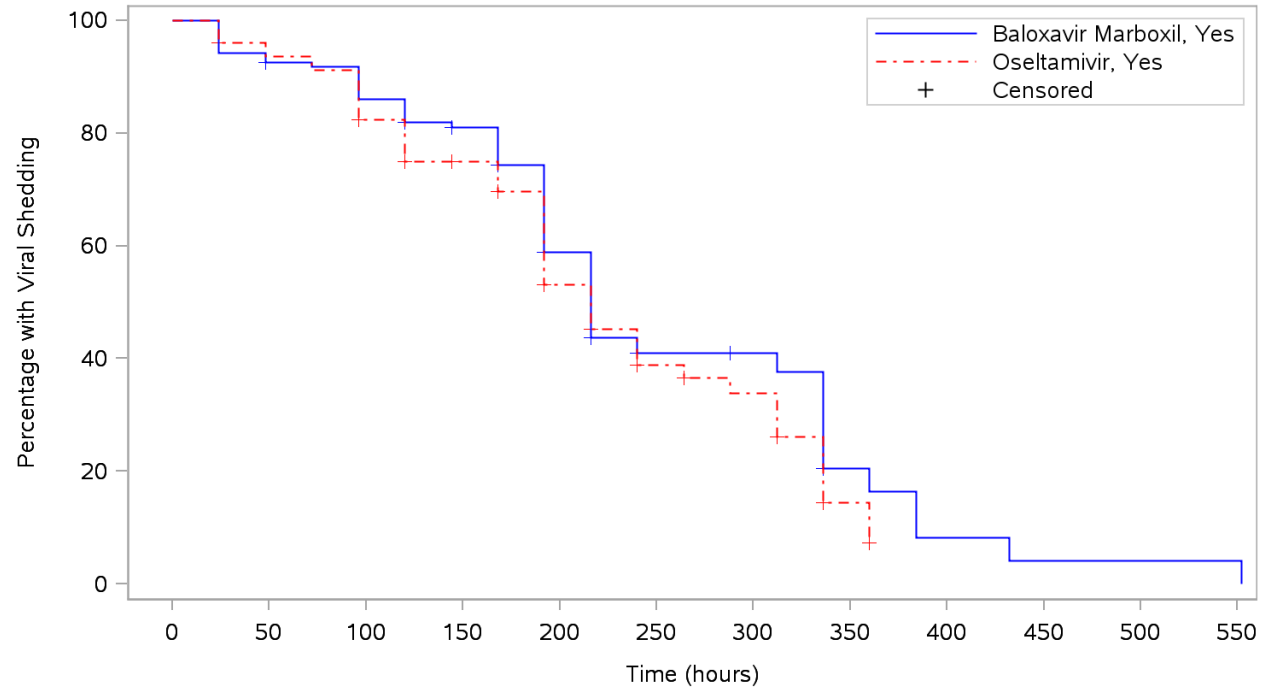


| Patients at risk                  |  | 0  | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 |
|-----------------------------------|--|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 11 | 6  | 4   | 1   | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, Miscellaneous        |  | 15 | 9  | 8   | 8   | 6   | 4   | 3   | 1   |
| Patients censored                 |  |    |    |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, Miscellaneous |  | 0  | 0  | 0   | 2   | NE  | NE  | NE  | NE  |
| Oseltamivir, Miscellaneous        |  | 0  | 1  | 1   | 1   | 3   | 4   | 4   | 4   |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Endocrine disorders

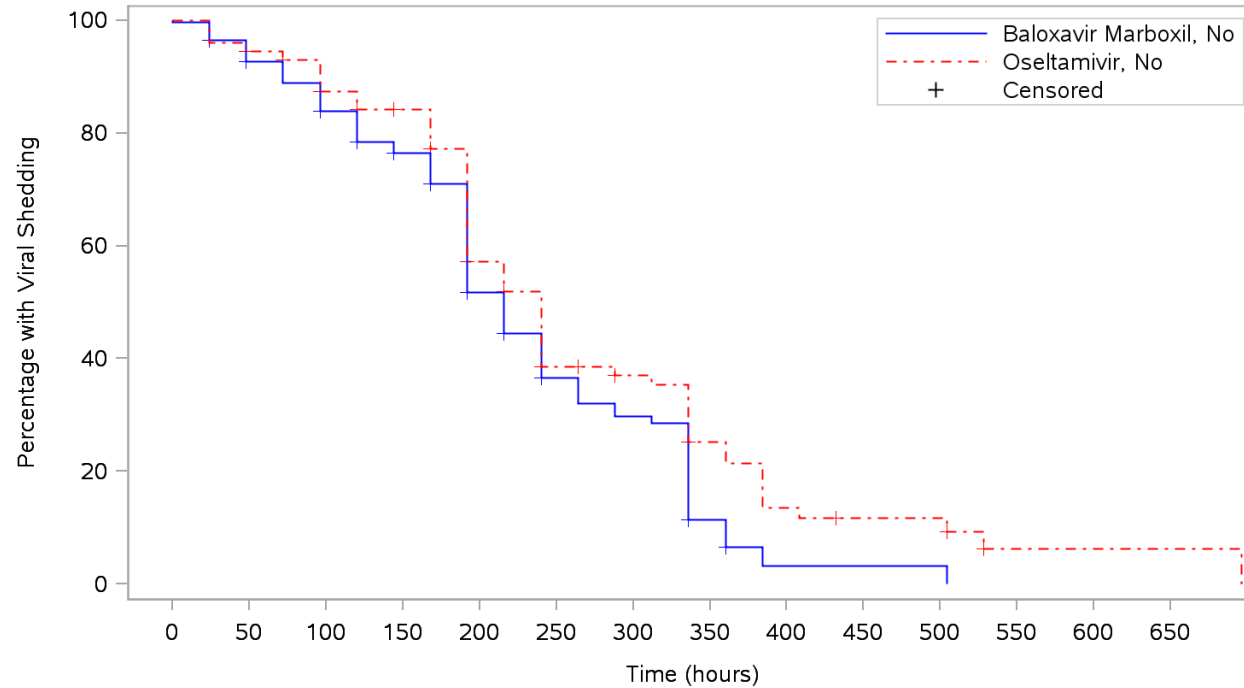


|                         |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk        |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 122 | 112 | 104 | 86 | 35 | 13 | 12 | 5  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| Osetamivir, Yes         | 127 | 116 | 101 | 85 | 34 | 17 | 13 | 4  | NE | NE | NE | NE |
| Patients censored       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 0   | 1   | 1   | 13 | 43 | 55 | 56 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 |
| Osetamivir, Yes         | 0   | 3   | 4   | 11 | 40 | 49 | 51 | 53 | NE | NE | NE | NE |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Cessation of Viral Shedding by RT-PCR**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Endocrine disorders



|                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients at risk       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, No | 263 | 241 | 214 | 171 | 71  | 32  | 26  | 7   | 1   | 1   | 1   | NE  | NE  | NE  |
| Osetamivir, No         | 257 | 240 | 214 | 181 | 64  | 26  | 22  | 13  | 7   | 5   | 5   | 1   | 1   | 1   |
| Patients censored      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Baloxavir Marboxil, No | 0   | 3   | 7   | 31  | 83  | 103 | 103 | 106 | 108 | 108 | 108 | NE  | NE  | NE  |
| Osetamivir, No         | 0   | 3   | 11  | 36  | 102 | 122 | 125 | 127 | 127 | 128 | 128 | 130 | 130 | 130 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ../CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_PCRINF\_ITTIAB.pdf  
 19AUG2020 10:39

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name                                | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |  |              |               |                    |               |   |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | CMH Test |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|----------|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---------------|---|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|          |                                     |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               |                    | Relative Risk |   |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               |          |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|          |                                     |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
| 12 Hours | All                                 | n/a                  | 297      | 76,5 | 27         | 9,1  | 307                 | 78,9 | 25         | 8,1  | 1,13                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64         | 1,99          | 0,009              |               | Algorithm converged.  | -0,035        | 0,054              | 1,12                               |              | Algorithm converged. | 0,66                          | 1,88     | 0,6783        |                    | 0,90         |              | Algorithm converged. | 0,53 | 1,51 | 0,6783 |
|          | Sex                                 | Male                 | 147      | 37,9 | 17         | 11,6 | 156                 | 40,1 | 17         | 10,9 | 1,07                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52         | 2,18          | 0,007              |               | Algorithm converged.  | -0,064        | 0,078              | 1,06                               |              | Algorithm converged. | 0,56                          | 2,00     | 0,8541        | 0,7616             | 0,94         |              | Algorithm converged. | 0,50 | 1,78 | 0,8543 |
|          |                                     | Female               | 150      | 38,7 | 10         | 6,7  | 151                 | 38,8 | 8          | 5,3  | 1,28                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49         | 3,33          | 0,014              |               | Algorithm converged.  | -0,040        | 0,067              | 1,26                               |              | Algorithm converged. | 0,51                          | 3,10     | 0,6175        |                    | 0,79         |              | Algorithm converged. | 0,32 | 1,96 | 0,6172 |
|          | Age                                 | < 18 years           | 12       | 3,1  | 0          | 0,0  | 17                  | 4,4  | 1          | 5,9  | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | *             | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |                    | 0,00                               |              | Algorithm converged. | 0,00                          | NE       | 0,9999        | >999.99            | -            |              | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,4008 |
|          |                                     | >= 18 to <= 64 years | 206      | 53,1 | 15         | 7,3  | 217                 | 55,8 | 13         | 6,0  | 1,23                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57         | 2,66          | 0,013              |               | Algorithm converged.  | -0,035        | 0,060              | 1,22                               |              | Algorithm converged. | 0,59                          | 2,49     | 0,5942        |                    | 0,82         |              | Algorithm converged. | 0,40 | 1,69 | 0,5940 |
|          |                                     | >= 65 to <= 74 years | 62       | 16,0 | 9          | 14,5 | 51                  | 13,1 | 9          | 17,6 | 0,79                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29         | 2,17          | -0,031             |               | Algorithm converged.  | -0,168        | 0,105              | 0,82                               |              | Algorithm converged. | 0,35                          | 1,92     | 0,6511        |                    | 1,22         |              | Algorithm converged. | 0,52 | 2,83 | 0,6523 |
|          |                                     | >= 75 years          | 17       | 4,4  | 3          | 17,6 | 22                  | 5,7  | 2          | 9,1  | 2,14                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32         | 14,55         | 0,086              |               | Algorithm converged.  | -0,132        | 0,303              | 1,94                               |              | Algorithm converged. | 0,36                          | 10,35    | 0,4373        |                    | 0,52         |              | Algorithm converged. | 0,10 | 2,75 | 0,4340 |
|          | Composite symptom score at baseline | <= 14                | 146      | 37,6 | 20         | 13,7 | 167                 | 42,9 | 20         | 12,0 | 1,17                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60         | 2,27          | 0,017              |               | Algorithm converged.  | -0,057        | 0,092              | 1,14                               |              | Algorithm converged. | 0,64                          | 2,04     | 0,6490        | 0,8443             | 0,87         |              | Algorithm converged. | 0,49 | 1,56 | 0,6494 |
|          |                                     | >= 15                | 151      | 38,9 | 7          | 4,6  | 140                 | 36,0 | 5          | 3,6  | 1,31                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41         | 4,23          | 0,011              |               | Algorithm converged.  | -0,035        | 0,056              | 1,30                               |              | Algorithm converged. | 0,42                          | 4,00     | 0,6493        |                    | 0,77         |              | Algorithm converged. | 0,25 | 2,37 | 0,6488 |
|          | Geographic region                   | Asia                 | 118      | 30,4 | 20         | 16,9 | 125                 | 32,1 | 19         | 15,2 | 1,14                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57         | 2,26          | 0,017              |               | Algorithm converged.  | -0,075        | 0,110              | 1,12                               |              | Algorithm converged. | 0,63                          | 1,98     | 0,7106        | 0,9205             | 0,90         |              | Algorithm converged. | 0,50 | 1,59 | 0,7110 |
|          |                                     | Rest of the world    | 179      | 46,1 | 7          | 3,9  | 182                 | 46,8 | 6          | 3,3  | 1,19                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39         | 3,62          | 0,006              |               | Algorithm converged.  | -0,032        | 0,045              | 1,19                               |              | Algorithm converged. | 0,41                          | 3,46     | 0,7546        |                    | 0,84         |              | Algorithm converged. | 0,29 | 2,46 | 0,7546 |
|          | Body weight                         | < 80 kg              | 176      | 45,4 | 20         | 11,4 | 184                 | 47,3 | 22         | 12,0 | 0,94                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50         | 1,80          | -0,006             |               | Algorithm converged.  | -0,072        | 0,060              | 0,95                               |              | Algorithm converged. | 0,54                          | 1,68     | 0,8610        | 0,1985             | 1,05         |              | Algorithm converged. | 0,60 | 1,86 | 0,8611 |
|          |                                     | >= 80 kg             | 121      | 31,2 | 7          | 5,8  | 123                 | 31,6 | 3          | 2,4  | 2,46                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62         | 9,73          | 0,033              |               | Algorithm converged.  | -0,016        | 0,083              | 2,37                               |              | Algorithm converged. | 0,63                          | 8,96     | 0,2028        |                    | 0,42         |              | Algorithm converged. | 0,11 | 1,59 | 0,1884 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                             | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|-------|--|-----------------------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |                                   | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |                      |              |               |        |
|       |  |                                   | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                           | 23       | 5,9  | 2          | 8,7  | 27                  | 6,9  | 2          | 7,4  | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 9,19         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,139        | 0,165        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,18                               | 7,69         | 0,8672         |                               | 0,85          | Algorithm converged. | 0,13                 | 5,58         | 0,8684        |        |
|       |  | A/H3                              | 140      | 36,1 | 14         | 10,0 | 150                 | 38,6 | 14         | 9,3  | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 2,35         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,075        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,53                               | 2,17         | 0,8477         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,46                 | 1,89         | 0,8479        |        |
|       |  | B                                 | 123      | 31,7 | 10         | 8,1  | 118                 | 30,3 | 9          | 7,6  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42                     | 2,74         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,073        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,45                               | 2,53         | 0,8849         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,40                 | 2,23         | 0,8851        |        |
|       |  | Miscellaneous                     | 11       | 2,8  | 1          | 9,1  | 12                  | 3,1  | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    |               |              |               | NE                   | Algorithm converged.               | NE           | NE             | NE                            |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE            | 0,2963 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 163      | 42,0 | 16         | 9,8  | 177                 | 45,5 | 16         | 9,0  | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53                     | 2,27         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,070        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,56                               | 2,10         | 0,8065         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,48                 | 1,78         | 0,8068        |        |
|       |  | B                                 | 123      | 31,7 | 10         | 8,1  | 118                 | 30,3 | 9          | 7,6  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42                     | 2,74         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,073        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,45                               | 2,53         | 0,8849         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,40                 | 2,23         | 0,8851        |        |
|       |  | Miscellaneous                     | 11       | 2,8  | 1          | 9,1  | 12                  | 3,1  | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    |               |              |               | NE                   | Algorithm converged.               | NE           | NE             | NE                            |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE            | 0,2963 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours               | 135      | 34,8 | 18         | 13,3 | 119                 | 30,6 | 13         | 10,9 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 2,68         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,104        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,62                               | 2,38         | 0,5596         | 0,5423                        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,42                 | 1,60         | 0,5591        |        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours               | 161      | 41,5 | 9          | 5,6  | 188                 | 48,3 | 12         | 6,4  | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 2,12         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,058        | 0,042        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,38                               | 2,03         | 0,7565         |                               | 1,14          | Algorithm converged. | 0,49                 | 2,64         | 0,7565        |        |
|       |  | Missing                           | 1        | 0,3  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE            |        |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                               | 55       | 14,2 | 2          | 3,6  | 52                  | 13,4 | 6          | 11,5 | 0,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 1,50         | -0,079        | Algorithm converged. | -0,179        | 0,021        | 0,32          | Algorithm converged. | 0,07                               | 1,49         | 0,1455         |                               | 3,17          | Algorithm converged. | 0,67                 | 15,02        | 0,1221        |        |
|       |  | No                                | 242      | 62,4 | 25         | 10,3 | 255                 | 65,6 | 19         | 7,5  | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 2,67         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,079        | 1,39          | Algorithm converged. | 0,78                               | 2,45         | 0,2612         |                               | 0,72          | Algorithm converged. | 0,41                 | 1,28         | 0,2591        |        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 103      | 26,5 | 9          | 8,7  | 110                 | 28,3 | 12         | 10,9 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 1,94         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,102        | 0,058        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,35                               | 1,82         | 0,5964         | 0,3029                        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,55                 | 2,84         | 0,5962        |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |  |                    |               |              |                      |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               |               |                    |              |              |                      |      |       |        |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|--|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|-------|--------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |  |                    | Relative Risk |              |                      |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               | CMH Test      |                    |              |              |                      |      |       |        |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                      | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |       |        |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 93       | 24,0 | 12         | 12,9 | 79                  | 20,3 | 6          | 7,6  | 1,80                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64               | 5,05          | 0,053        | Algorithm converged. | -0,037             | 0,143                              | 1,70         | Algorithm converged. | 0,67                          | 4,32          | 0,2655             |              | 0,59         | Algorithm converged. | 0,23 | 1,50  | 0,2584 |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 64       | 16,5 | 3          | 4,7  | 84                  | 21,6 | 7          | 8,3  | 0,54                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13               | 2,18          | -0,036       | Algorithm converged. | -0,115             | 0,042                              | 0,56         | Algorithm converged. | 0,15                          | 2,09          | 0,3904             |              | 1,78         | Algorithm converged. | 0,48 | 6,61  | 0,3830 |
|       |   | Missing  | 37       | 9,5  | 3          | 8,1  | 34                  | 8,7  | 0          | 0,0  | *                                  |                    |                          |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |               |              | *                    |                    |                                    |              |                      |                               |               |                    |              |              |                      |      |       | 0,0921 |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 67       | 17,3 | 6          | 9,0  | 77                  | 19,8 | 4          | 5,2  | 1,80                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48               | 6,65          | 0,038        | Algorithm converged. | -0,047             | 0,122                              | 1,72         | Algorithm converged. | 0,51                          | 5,85          | 0,3824             | 0,4250       | 0,58         | Algorithm converged. | 0,17 | 1,97  | 0,3776 |
|       |   | No   | 230      | 59,3 | 21         | 9,1  | 230                 | 59,1 | 21         | 9,1  | 1,00                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53               | 1,89          | 0,000        | Algorithm converged. | -0,053             | 0,053                              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,56                          | 1,78          | 1,0000             |              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,56 | 1,78  | 1,0000 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 55       | 14,2 | 10         | 18,2 | 55                  | 14,1 | 7          | 12,7 | 1,52                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53               | 4,35          | 0,055        | Algorithm converged. | -0,080             | 0,189                              | 1,43         | Algorithm converged. | 0,59                          | 3,48          | 0,4325             |              | 0,70         | Algorithm converged. | 0,29 | 1,71  | 0,4309 |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 24       | 6,2  | 2          | 8,3  | 18                  | 4,6  | 4          | 22,2 | 0,32                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05               | 1,97          | -0,139       | Algorithm converged. | -0,361             | 0,083                              | 0,38         | Algorithm converged. | 0,08                          | 1,83          | 0,2248             |              | 2,67         | Algorithm converged. | 0,55 | 12,99 | 0,2085 |
|       |   | Other  | 218      | 56,2 | 15         | 6,9  | 234                 | 60,2 | 14         | 6,0  | 1,16                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55               | 2,47          | 0,009        | Algorithm converged. | -0,036             | 0,054                              | 1,15         | Algorithm converged. | 0,57                          | 2,33          | 0,6973             |              | 0,87         | Algorithm converged. | 0,43 | 1,76  | 0,6974 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 120      | 30,9 | 12         | 10,0 | 119                 | 30,6 | 4          | 3,4  | 3,19                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,00               | 10,21         | 0,066        | Algorithm converged. | 0,004              | 0,129                              | 2,97         | Algorithm converged. | 0,99                          | 8,96          | 0,0527             | 0,0255       | 0,34         | Algorithm converged. | 0,11 | 1,01  | 0,0405 |
|       |   | No   | 177      | 45,6 | 15         | 8,5  | 188                 | 48,3 | 21         | 11,2 | 0,74                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37               | 1,48          | -0,027       | Algorithm converged. | -0,088             | 0,034                              | 0,76         | Algorithm converged. | 0,40                          | 1,42          | 0,3902             |              | 1,32         | Algorithm converged. | 0,70 | 2,47  | 0,3887 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 93       | 24,0 | 6          | 6,5  | 98                  | 25,2 | 11         | 11,2 | 0,55                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19               | 1,54          | -0,048       | Algorithm converged. | -0,128             | 0,032                              | 0,57         | Algorithm converged. | 0,22                          | 1,49          | 0,2549             | 0,0874       | 1,74         | Algorithm converged. | 0,67 | 4,51  | 0,2482 |
|       |   | No   | 204      | 52,6 | 21         | 10,3 | 209                 | 53,7 | 14         | 6,7  | 1,60                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79               | 3,24          | 0,036        | Algorithm converged. | -0,018             | 0,090                              | 1,54         | Algorithm converged. | 0,80                          | 2,94          | 0,1938             |              | 0,65         | Algorithm converged. | 0,34 | 1,24  | 0,1901 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |  |              |               |                    |               |   |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                                |               |                    |              |              |               |                      |                      |      |        |        |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---------------|---|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               |                    | Relative Risk |   |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                                | CMH Test      |                    |              |              |               |                      |                      |      |        |        |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |                      |      |        |        |
|          |   | No                   | 254      | 65,5 | 21         | 8,3  | 261                 | 67,1 | 20         | 7,7  | 1,09                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57         | 2,06          | 0,006              |               | Algorithm converged.                                | -0,041        | 0,053              | 1,08                               |              | Algorithm converged. | 0,60                           | 1,94          | 0,7999             |              | 0,93         |               | Algorithm converged. | 0,52                 | 1,67 | 0,8000 |        |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,5  | 1          | 3,0  | 36                  | 9,3  | 0          | 0,0  | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                    | NE                                 |              | Algorithm converged. | NE                             | NE            | NE                 |              | -            | NE            |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | 0,2963 |
|          |   | No                   | 264      | 68,0 | 26         | 9,8  | 271                 | 69,7 | 25         | 9,2  | 1,07                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60         | 1,91          | 0,006              |               | Algorithm converged.                                | -0,044        | 0,056              | 1,07                               |              | Algorithm converged. | 0,63                           | 1,80          | 0,8061             |              | 0,94         |               | Algorithm converged. | 0,56                 | 1,58 | 0,8063 |        |
| 24 Hours | All   | n/a                  | 357      | 92,0 | 67         | 18,8 | 367                 | 94,3 | 72         | 19,6 | 0,95                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65         | 1,37          | -0,009             |               | Algorithm converged.                                | -0,066        | 0,049              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,71                           | 1,29          | 0,7714             |              | 1,05         |               | Algorithm converged. | 0,78                 | 1,41 | 0,7715 |        |
|          | Sex   | Male                 | 179      | 46,1 | 43         | 24,0 | 186                 | 47,8 | 50         | 26,9 | 0,86                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54         | 1,38          | -0,029             |               | Algorithm converged.                                | -0,118        | 0,061              | 0,89                               |              | Algorithm converged. | 0,63                           | 1,27          | 0,5314             | 0,5108       | 1,12         |               | Algorithm converged. | 0,79                 | 1,59 | 0,5314 |        |
|          |   | Female               | 178      | 45,9 | 24         | 13,5 | 181                 | 46,5 | 22         | 12,2 | 1,13                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61         | 2,09          | 0,013              |               | Algorithm converged.                                | -0,056        | 0,082              | 1,11                               |              | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,90          | 0,7067             |              | 0,90         |               | Algorithm converged. | 0,53                 | 1,55 | 0,7069 |        |
|          | Age   | < 18 years           | 12       | 3,1  | 2          | 16,7 | 17                  | 4,4  | 2          | 11,8 | 1,50                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 12,46         | 0,049              |               | Algorithm converged.                                | -0,212        | 0,310              | 1,42                               |              | Algorithm converged. | 0,23                           | 8,70          | 0,7069             | -            | 0,71         |               | Algorithm converged. | 0,11                 | 4,34 | 0,7110 |        |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 242      | 62,4 | 43         | 17,8 | 254                 | 65,3 | 41         | 16,1 | 1,12                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70         | 1,80          | 0,016              |               | Algorithm converged.                                | -0,050        | 0,082              | 1,10                               |              | Algorithm converged. | 0,75                           | 1,63          | 0,6293             |              | 0,91         |               | Algorithm converged. | 0,62                 | 1,34 | 0,6295 |        |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 77       | 19,8 | 15         | 19,5 | 74                  | 19,0 | 25         | 33,8 | 0,47                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23         | 1,00          | -0,143             |               | Algorithm converged.                                | -0,282        | -0,004             | 0,58                               |              | Algorithm converged. | 0,33                           | 1,00          | 0,0518             |              | 1,73         |               | Algorithm converged. | 1,00                 | 3,02 | 0,0472 |        |
|          |   | >= 75 years          | 26       | 6,7  | 7          | 26,9 | 22                  | 5,7  | 4          | 18,2 | 1,66                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41         | 6,64          | 0,087              |               | Algorithm converged.                                | -0,147        | 0,322              | 1,48                               |              | Algorithm converged. | 0,50                           | 4,40          | 0,4800             |              | 0,68         |               | Algorithm converged. | 0,23                 | 2,01 | 0,4774 |        |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 176      | 45,4 | 42         | 23,9 | 188                 | 48,3 | 54         | 28,7 | 0,78                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49         | 1,24          | -0,049             |               | Algorithm converged.                                | -0,139        | 0,042              | 0,83                               |              | Algorithm converged. | 0,59                           | 1,18          | 0,2950             | 0,1366       | 1,20         |               | Algorithm converged. | 0,85                 | 1,70 | 0,2937 |        |
|          |   | >= 15                | 181      | 46,6 | 25         | 13,8 | 179                 | 46,0 | 18         | 10,1 | 1,43                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75         | 2,73          | 0,038              |               | Algorithm converged.                                | -0,029        | 0,104              | 1,37                               |              | Algorithm converged. | 0,78                           | 2,43          | 0,2747             |              | 0,73         |               | Algorithm converged. | 0,41                 | 1,29 | 0,2725 |        |
|          | Geographic region                             | Asia                 | 149      | 38,4 | 34         | 22,8 | 145                 | 37,3 | 48         | 33,1 | 0,60                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36         | 1,00          | -0,103             |               | Algorithm converged.                                | -0,205        | -0,001             | 0,69                               |              | Algorithm converged. | 0,47                           | 1,00          | 0,0519             | 0,0154       | 1,45         |               | Algorithm converged. | 1,00                 | 2,11 | 0,0497 |        |
|          |   | Rest of the world    | 208      | 53,6 | 33         | 15,9 | 222                 | 57,1 | 24         | 10,8 | 1,56                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,89         | 2,73          | 0,051              |               | Algorithm converged.                                | -0,014        | 0,115              | 1,47                               |              | Algorithm converged. | 0,90                           | 2,40          | 0,1254             |              | 0,68         |               | Algorithm converged. | 0,42                 | 1,11 | 0,1229 |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=388)  |      |            |       | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |               |              |                      |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                                |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   |                    | Relative Risk |              |                      |                    | Relative Risk                      |              | CMH Test             |                                |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 221      | 57,0 | 36         | 16,3  | 220                 | 56,6 | 50         | 22,7 | 0,66                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41               | 1,07          | -0,064       | Algorithm converged. | -0,138             | 0,009                              | 0,72         | Algorithm converged. | 0,49                           | 1,05          | 0,0905             | 0,0172       | 1,40         | Algorithm converged. | 0,95 | 2,05 | 0,0884 |
|       |  | >= 80 kg                                 | 136      | 35,1 | 31         | 22,8  | 147                 | 37,8 | 22         | 15,0 | 1,68                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92               | 3,07          | 0,078        | Algorithm converged. | -0,013             | 0,169                              | 1,52         | Algorithm converged. | 0,93                           | 2,50          | 0,0952             |              | 0,66         | Algorithm converged. | 0,40 | 1,08 | 0,0923 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 28       | 7,2  | 4          | 14,3  | 35                  | 9,0  | 10         | 28,6 | 0,42                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11               | 1,51          | -0,143       | Algorithm converged. | -0,341             | 0,055                              | 0,50         | Algorithm converged. | 0,18                           | 1,43          | 0,1947             | -            | 2,00         | Algorithm converged. | 0,70 | 5,70 | 0,1788 |
|       |  | A/H3                                     | 169      | 43,6 | 39         | 23,1  | 178                 | 45,8 | 40         | 22,5 | 1,04                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63               | 1,71          | 0,006        | Algorithm converged. | -0,082             | 0,094                              | 1,03         | Algorithm converged. | 0,70                           | 1,51          | 0,8931             |              | 0,97         | Algorithm converged. | 0,66 | 1,43 | 0,8933 |
|       |  | B  | 150      | 38,7 | 22         | 14,7  | 139                 | 35,7 | 21         | 15,1 | 0,97                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51               | 1,85          | -0,004       | Algorithm converged. | -0,087             | 0,078                              | 0,97         | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,69          | 0,9161             |              | 1,03         | Algorithm converged. | 0,59 | 1,79 | 0,9163 |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,6  | 2          | 20,0  | 15                  | 3,9  | 1          | 6,7  | 3,50                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27               | 44,95         | 0,133        | Algorithm converged. | -0,145             | 0,412                              | 3,00         | Algorithm converged. | 0,31                           | 28,84         | 0,3414             |              | 0,33         | Algorithm converged. | 0,03 | 3,20 | 0,3248 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 197      | 50,8 | 43         | 21,8  | 213                 | 54,8 | 50         | 23,5 | 0,91                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57               | 1,45          | -0,016       | Algorithm converged. | -0,098             | 0,065                              | 0,93         | Algorithm converged. | 0,65                           | 1,33          | 0,6910             | -            | 1,08         | Algorithm converged. | 0,75 | 1,54 | 0,6911 |
|       |  | B  | 150      | 38,7 | 22         | 14,7  | 139                 | 35,7 | 21         | 15,1 | 0,97                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51               | 1,85          | -0,004       | Algorithm converged. | -0,087             | 0,078                              | 0,97         | Algorithm converged. | 0,56                           | 1,69          | 0,9161             |              | 1,03         | Algorithm converged. | 0,59 | 1,79 | 0,9163 |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,6  | 2          | 20,0  | 15                  | 3,9  | 1          | 6,7  | 3,50                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27               | 44,95         | 0,133        | Algorithm converged. | -0,145             | 0,412                              | 3,00         | Algorithm converged. | 0,31                           | 28,84         | 0,3414             |              | 0,33         | Algorithm converged. | 0,03 | 3,20 | 0,3248 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 165      | 42,5 | 35         | 21,2  | 146                 | 37,5 | 32         | 21,9 | 0,96                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56               | 1,65          | -0,007       | Algorithm converged. | -0,099             | 0,085                              | 0,97         | Algorithm converged. | 0,63                           | 1,48          | 0,8799             | 0,8038       | 1,03         | Algorithm converged. | 0,68 | 1,58 | 0,8801 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 191      | 49,2 | 31         | 16,2  | 221                 | 56,8 | 40         | 18,1 | 0,88                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52               | 1,47          | -0,019       | Algorithm converged. | -0,092             | 0,054                              | 0,90         | Algorithm converged. | 0,58                           | 1,37          | 0,6170             |              | 1,12         | Algorithm converged. | 0,73 | 1,71 | 0,6168 |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | NE                 | NE            | NE           | Algorithm converged. | NE                 | NE                                 | NE           | Algorithm converged. | NE                             | NE            | NE                 |              | NE           | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 65       | 16,8 | 11         | 16,9  | 62                  | 15,9 | 11         | 17,7 | 0,94                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38               | 2,37          | -0,008       | Algorithm converged. | -0,140             | 0,124                              | 0,95         | Algorithm converged. | 0,45                           | 2,04          | 0,9030             | 0,9900       | 1,05         | Algorithm converged. | 0,49 | 2,24 | 0,9034 |
|       |  | No                                       | 292      | 75,3 | 56         | 19,2  | 305                 | 78,4 | 61         | 20,0 | 0,95                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63               | 1,42          | -0,008       | Algorithm converged. | -0,072             | 0,055                              | 0,96         | Algorithm converged. | 0,69                           | 1,33          | 0,8004             |              | 1,04         | Algorithm converged. | 0,75 | 1,44 | 0,8005 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 131      | 33,8 | 24         | 18,3  | 130                 | 33,4 | 29         | 22,3 | 0,78                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43               | 1,43          | -0,040       | Algorithm converged. | -0,137             | 0,058                              | 0,82         | Algorithm converged. | 0,51                           | 1,33          | 0,4246             | 0,2837       | 1,22         | Algorithm converged. | 0,75 | 1,97 | 0,4243 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 102      | 26,3 | 22         | 21,6  | 94                  | 24,2 | 16         | 17,0 | 1,34                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66               | 2,74          | 0,045        | Algorithm converged. | -0,065             | 0,156                              | 1,27         | Algorithm converged. | 0,71                           | 2,26          | 0,4235             |              | 0,79         | Algorithm converged. | 0,44 | 1,41 | 0,4223 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 20,6 | 11         | 13,8 | 103                 | 26,5 | 22         | 21,4 | 0,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 1,30         | -0,076        | Algorithm converged. | -0,185        | 0,033        | 0,64          | Algorithm converged. | 0,33                               | 1,25         | 0,1924         |                               | 1,55          | Algorithm converged. | 0,80         | 3,01         | 0,1854        |
|       |   | Missing  | 44       | 11,3 | 10         | 22,7 | 40                  | 10,3 | 5          | 12,5 | 2,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 6,65         | 0,102         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,263        | 1,82          | Algorithm converged. | 0,68                               | 4,87         | 0,2339         |                               | 0,55          | Algorithm converged. | 0,21         | 1,47         | 0,2244        |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 83       | 21,4 | 15         | 18,1 | 97                  | 24,9 | 18         | 18,6 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,07         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,118        | 0,108        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,52                               | 1,81         | 0,9333         | 0,9426                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,55         | 1,91         | 0,9335        |
|       |   | No   | 274      | 70,6 | 52         | 19,0 | 270                 | 69,4 | 54         | 20,0 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,43         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,077        | 0,056        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,34         | 0,7636         |                               | 1,05          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,48         | 0,7637        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 70       | 18,0 | 18         | 25,7 | 66                  | 17,0 | 21         | 31,8 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 1,56         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,213        | 0,091        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,38         | 0,4328         | 0,2301                        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,73         | 2,11         | 0,4332        |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,5  | 4          | 12,1 | 30                  | 7,7  | 8          | 26,7 | 0,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 1,42         | -0,145        | Algorithm converged. | -0,338        | 0,048        | 0,45          | Algorithm converged. | 0,15                               | 1,36         | 0,1577         |                               | 2,20          | Algorithm converged. | 0,74         | 6,57         | 0,1452        |
|       |   | Other  | 254      | 65,5 | 45         | 17,7 | 271                 | 69,7 | 43         | 15,9 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,81         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,083        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,63         | 0,5709         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,61         | 1,31         | 0,5711        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 138      | 35,6 | 25         | 18,1 | 141                 | 36,2 | 20         | 14,2 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,54         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,126        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,74                               | 2,19         | 0,3738         | 0,1957                        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,46         | 1,34         | 0,3729        |
|       |   | No   | 219      | 56,4 | 42         | 19,2 | 226                 | 58,1 | 52         | 23,0 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,25         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,114        | 0,037        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,20         | 0,3237         |                               | 1,20          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,72         | 0,3228        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 111      | 28,6 | 25         | 22,5 | 119                 | 30,6 | 26         | 21,8 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,94         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,101        | 0,114        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,67         | 0,9022         | 0,7183                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,60         | 1,57         | 0,9024        |
|       |   | No   | 246      | 63,4 | 42         | 17,1 | 248                 | 63,8 | 46         | 18,5 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,43         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,082        | 0,053        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,63                               | 1,35         | 0,6685         |                               | 1,09          | Algorithm converged. | 0,74         | 1,59         | 0,6686        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 3,9  | 1          | 6,7  | 16                  | 4,1  | 1          | 6,3  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 18,82        | 0,004         | Algorithm converged. | -0,168        | 0,177        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,07                               | 15,57        | 0,9624         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,06         | 13,68        | 0,9630        |
|       |   | No   | 342      | 88,1 | 66         | 19,3 | 351                 | 90,2 | 71         | 20,2 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,37         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,068        | 0,050        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,29         | 0,7587         |                               | 1,05          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,42         | 0,7588        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=388)  |      |            |       | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |               |                      |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |  |               |                    |              |              |               |    |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|--|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    | Relative Risk |                      |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |  | CMH Test      |                    |              |              |               |    |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |                      |      |      |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 9        | 2,3  | 5          | 55,6  | 11                  | 2,8  | 2          | 18,2 | 5,62                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 42,36         | 0,374              |               | Algorithm converged. | -0,023        | 0,770              | 3,06                               |              | Algorithm converged. | 0,77                                       | 12,18         | 0,1135             |              |              | 0,33          |    | Algorithm converged. | 0,08 | 1,30 | 0,0893 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 168      | 43,3 | 60         | 35,7  | 169                 | 43,4 | 61         | 36,1 | 0,98                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63         | 1,54          | -0,004             |               | Algorithm converged. | -0,106        | 0,099              | 0,99                               |              | Algorithm converged. | 0,74                                       | 1,32          | 0,9420             |              | -            | 1,01          |    | Algorithm converged. | 0,76 | 1,34 | 0,9421 |
|       |  | B  | 127      | 32,7 | 38         | 29,9  | 120                 | 30,8 | 30         | 25,0 | 1,28                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73         | 2,25          | 0,049              |               | Algorithm converged. | -0,062        | 0,160              | 1,20                               |              | Algorithm converged. | 0,80                                       | 1,80          | 0,3886             |              |              | 0,84          |    | Algorithm converged. | 0,56 | 1,26 | 0,3878 |
|       |  | Miscellaneous                            | 9        | 2,3  | 5          | 55,6  | 11                  | 2,8  | 2          | 18,2 | 5,62                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 42,36         | 0,374              |               | Algorithm converged. | -0,023        | 0,770              | 3,06                               |              | Algorithm converged. | 0,77                                       | 12,18         | 0,1135             |              |              | 0,33          |    | Algorithm converged. | 0,08 | 1,30 | 0,0893 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 144      | 37,1 | 49         | 34,0  | 123                 | 31,6 | 40         | 32,5 | 1,07                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 1,78          | 0,015              |               | Algorithm converged. | -0,098        | 0,128              | 1,05                               |              | Algorithm converged. | 0,74                                       | 1,47          | 0,7947             |              | 0,7939       | 0,96          |    | Algorithm converged. | 0,68 | 1,34 | 0,7949 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 159      | 41,0 | 53         | 33,3  | 177                 | 45,5 | 53         | 29,9 | 1,17                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,85          | 0,034              |               | Algorithm converged. | -0,066        | 0,134              | 1,11                               |              | Algorithm converged. | 0,81                                       | 1,53          | 0,5043             |              |              | 0,90          |    | Algorithm converged. | 0,66 | 1,23 | 0,5050 |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE            |                    | NE                                 | NE           | NE                   | NE   |               |                    | NE           |              | NE            | NE | NE                   | NE   |      |        |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 52       | 13,4 | 14         | 26,9  | 53                  | 13,6 | 16         | 30,2 | 0,85                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36         | 1,99          | -0,033             |               | Algorithm converged. | -0,205        | 0,140              | 0,89                               |              | Algorithm converged. | 0,49                                       | 1,64          | 0,7115             |              | 0,4739       | 1,12          |    | Algorithm converged. | 0,61 | 2,06 | 0,7124 |
|       |  | No                                       | 252      | 64,9 | 89         | 35,3  | 247                 | 63,5 | 77         | 31,2 | 1,21                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83         | 1,75          | 0,041              |               | Algorithm converged. | -0,041        | 0,124              | 1,13                               |              | Algorithm converged. | 0,88                                       | 1,45          | 0,3270             |              |              | 0,88          |    | Algorithm converged. | 0,69 | 1,13 | 0,3265 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 115      | 29,6 | 36         | 31,3  | 107                 | 27,5 | 36         | 33,6 | 0,90                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51         | 1,58          | -0,023             |               | Algorithm converged. | -0,147        | 0,100              | 0,93                               |              | Algorithm converged. | 0,64                                       | 1,36          | 0,7097             |              | 0,4401       | 1,07          |    | Algorithm converged. | 0,74 | 1,57 | 0,7103 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 89       | 22,9 | 36         | 40,4  | 77                  | 19,8 | 25         | 32,5 | 1,41                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 2,67          | 0,080              |               | Algorithm converged. | -0,066        | 0,226              | 1,25                               |              | Algorithm converged. | 0,83                                       | 1,88          | 0,2922             |              |              | 0,80          |    | Algorithm converged. | 0,53 | 1,21 | 0,2889 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 62       | 16,0 | 16         | 25,8  | 82                  | 21,1 | 25         | 30,5 | 0,79                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38         | 1,66          | -0,047             |               | Algorithm converged. | -0,194        | 0,101              | 0,85                               |              | Algorithm converged. | 0,50                                       | 1,44          | 0,5405             |              |              | 1,18          |    | Algorithm converged. | 0,69 | 2,01 | 0,5391 |
|       |  | Missing                                  | 38       | 9,8  | 15         | 39,5  | 34                  | 8,7  | 7          | 20,6 | 2,52                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88         | 7,23          | 0,189              |               | Algorithm converged. | -0,018        | 0,395              | 1,92                               |              | Algorithm converged. | 0,89                                       | 4,14          | 0,0970             |              |              | 0,52          |    | Algorithm converged. | 0,24 | 1,12 | 0,0846 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 68       | 17,5 | 27         | 39,7  | 86                  | 22,1 | 27         | 31,4 | 1,44                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 2,80          | 0,083              |               | Algorithm converged. | -0,069        | 0,235              | 1,26                               |              | Algorithm converged. | 0,82                                       | 1,94          | 0,2825             |              | 0,4600       | 0,79          |    | Algorithm converged. | 0,52 | 1,21 | 0,2847 |
|       |  | No                                       | 236      | 60,8 | 76         | 32,2  | 214                 | 55,0 | 66         | 30,8 | 1,07                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 1,59          | 0,014              |               | Algorithm converged. | -0,072        | 0,100              | 1,04                               |              | Algorithm converged. | 0,79                                       | 1,37          | 0,7563             |              |              | 0,96          |    | Algorithm converged. | 0,73 | 1,26 | 0,7564 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |               |              |                      |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                                |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   |                    | Relative Risk |              |                      |                    | Relative Risk                      |              |                      |                                | CMH Test      |                    |              |              |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 61       | 15,7 | 30         | 49,2 | 57                  | 14,7 | 21         | 36,8 | 1,66                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79               | 3,46          | 0,123        | Algorithm converged. | -0,054             | 0,301                              | 1,33         | Algorithm converged. | 0,87                           | 2,04          | 0,1828             | 0,5230       | 0,75         | Algorithm converged. | 0,49 | 1,15 | 0,1782 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 25       | 6,4  | 11         | 44,0 | 20                  | 5,1  | 8          | 40,0 | 1,18                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36               | 3,89          | 0,040        | Algorithm converged. | -0,250             | 0,330                              | 1,10         | Algorithm converged. | 0,55                           | 2,21          | 0,7882             |              | 0,91         | Algorithm converged. | 0,45 | 1,82 | 0,7895 |
|       |  | Other  | 218      | 56,2 | 62         | 28,4 | 223                 | 57,3 | 64         | 28,7 | 0,99                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65               | 1,49          | -0,003       | Algorithm converged. | -0,087             | 0,082                              | 0,99         | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,33          | 0,9520             |              | 1,01         | Algorithm converged. | 0,75 | 1,36 | 0,9520 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 114      | 29,4 | 34         | 29,8 | 115                 | 29,6 | 33         | 28,7 | 1,06                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60               | 1,87          | 0,011        | Algorithm converged. | -0,107             | 0,129                              | 1,04         | Algorithm converged. | 0,69                           | 1,55          | 0,8511             | 0,7661       | 0,96         | Algorithm converged. | 0,64 | 1,44 | 0,8514 |
|       |  | No   | 190      | 49,0 | 69         | 36,3 | 185                 | 47,6 | 60         | 32,4 | 1,19                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78               | 1,82          | 0,039        | Algorithm converged. | -0,057             | 0,135                              | 1,12         | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,48          | 0,4295             |              | 0,89         | Algorithm converged. | 0,67 | 1,18 | 0,4293 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 93       | 24,0 | 30         | 32,3 | 98                  | 25,2 | 32         | 32,7 | 0,98                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54               | 1,80          | -0,004       | Algorithm converged. | -0,137             | 0,129                              | 0,99         | Algorithm converged. | 0,66                           | 1,49          | 0,9535             | 0,5579       | 1,01         | Algorithm converged. | 0,67 | 1,52 | 0,9537 |
|       |  | No   | 211      | 54,4 | 73         | 34,6 | 202                 | 51,9 | 61         | 30,2 | 1,22                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81               | 1,85          | 0,044        | Algorithm converged. | -0,046             | 0,134                              | 1,15         | Algorithm converged. | 0,87                           | 1,52          | 0,3410             |              | 0,87         | Algorithm converged. | 0,66 | 1,15 | 0,3404 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 14       | 3,6  | 4          | 28,6 | 13                  | 3,3  | 2          | 15,4 | 2,20                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33               | 14,73         | 0,132        | Algorithm converged. | -0,175             | 0,439                              | 1,86         | Algorithm converged. | 0,41                           | 8,49          | 0,4248             |              | 0,54         | Algorithm converged. | 0,12 | 2,46 | 0,4190 |
|       |  | No   | 290      | 74,7 | 99         | 34,1 | 287                 | 73,8 | 91         | 31,7 | 1,12                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79               | 1,58          | 0,024        | Algorithm converged. | -0,052             | 0,101                              | 1,08         | Algorithm converged. | 0,85                           | 1,36          | 0,5348             |              | 0,93         | Algorithm converged. | 0,74 | 1,17 | 0,5348 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 15       | 3,9  | 5          | 33,3 | 27                  | 6,9  | 12         | 44,4 | 0,63                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17               | 2,33          | -0,111       | Algorithm converged. | -0,414             | 0,192                              | 0,75         | Algorithm converged. | 0,33                           | 1,72          | 0,4973             | 0,3170       | 1,33         | Algorithm converged. | 0,58 | 3,06 | 0,4874 |
|       |  | No   | 289      | 74,5 | 98         | 33,9 | 273                 | 70,2 | 81         | 29,7 | 1,22                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85               | 1,74          | 0,042        | Algorithm converged. | -0,035             | 0,119                              | 1,14         | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,46          | 0,2822             |              | 0,87         | Algorithm converged. | 0,69 | 1,12 | 0,2814 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes  | 30       | 7,7  | 9          | 30,0 | 40                  | 10,3 | 10         | 25,0 | 1,29                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45               | 3,71          | 0,050        | Algorithm converged. | -0,162             | 0,262                              | 1,20         | Algorithm converged. | 0,56                           | 2,58          | 0,6409             | 0,7882       | 0,83         | Algorithm converged. | 0,39 | 1,79 | 0,6439 |
|       |  | No   | 274      | 70,6 | 94         | 34,3 | 260                 | 66,8 | 83         | 31,9 | 1,11                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78               | 1,60          | 0,024        | Algorithm converged. | -0,056             | 0,104                              | 1,07         | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,37          | 0,5591             |              | 0,93         | Algorithm converged. | 0,73 | 1,18 | 0,5590 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |               |              |                      |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                                |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   |                    | Relative Risk |              |                      |                    | Relative Risk                      |              |                      |                                | CMH Test      |                    |              |              |                      |      |      |        |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes                  | 86       | 22,2 | 41         | 47,7 | 77                  | 19,8 | 29         | 37,7 | 1,51                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81               | 2,82          | 0,100        | Algorithm converged. | -0,051             | 0,251                              | 1,27         | Algorithm converged. | 0,88                           | 1,82          | 0,2028             | 0,3021       | 0,79         | Algorithm converged. | 0,55 | 1,14 | 0,1987 |
|          |   | No                   | 218      | 56,2 | 62         | 28,4 | 223                 | 57,3 | 64         | 28,7 | 0,99                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65               | 1,49          | -0,003       | Algorithm converged. | -0,087             | 0,082                              | 0,99         | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,33          | 0,9520             |              | 1,01         | Algorithm converged. | 0,75 | 1,36 | 0,9520 |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 8        | 2,1  | 4          | 50,0 | 8                   | 2,1  | 3          | 37,5 | 1,67                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23               | 12,22         | 0,125        | Algorithm converged. | -0,357             | 0,607                              | 1,33         | Algorithm converged. | 0,43                           | 4,13          | 0,6183             | -            | 0,75         | Algorithm converged. | 0,24 | 2,33 | 0,6256 |
|          |   | No                   | 296      | 76,3 | 99         | 33,4 | 292                 | 75,1 | 90         | 30,8 | 1,13                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80               | 1,59          | 0,026        | Algorithm converged. | -0,049             | 0,102                              | 1,09         | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,37          | 0,4961             |              | 0,92         | Algorithm converged. | 0,73 | 1,17 | 0,4961 |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 44       | 11,3 | 23         | 52,3 | 46                  | 11,8 | 19         | 41,3 | 1,56                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68               | 3,58          | 0,110        | Algorithm converged. | -0,095             | 0,315                              | 1,27         | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,98          | 0,3001             | 0,4921       | 0,79         | Algorithm converged. | 0,51 | 1,23 | 0,2998 |
|          |   | No                   | 260      | 67,0 | 80         | 30,8 | 254                 | 65,3 | 74         | 29,1 | 1,08                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74               | 1,58          | 0,016        | Algorithm converged. | -0,063             | 0,096                              | 1,06         | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,38          | 0,6859             |              | 0,95         | Algorithm converged. | 0,73 | 1,23 | 0,6860 |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 31       | 8,0  | 8          | 25,8 | 35                  | 9,0  | 13         | 37,1 | 0,59                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20               | 1,69          | -0,113       | Algorithm converged. | -0,336             | 0,109                              | 0,69         | Algorithm converged. | 0,33                           | 1,45          | 0,3323             | 0,1909       | 1,44         | Algorithm converged. | 0,69 | 3,01 | 0,3274 |
|          |   | No                   | 273      | 70,4 | 95         | 34,8 | 265                 | 68,1 | 80         | 30,2 | 1,23                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86               | 1,77          | 0,046        | Algorithm converged. | -0,033             | 0,125                              | 1,15         | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,47          | 0,2551             |              | 0,87         | Algorithm converged. | 0,68 | 1,11 | 0,2543 |
| 48 Hours | All   | n/a                  | 363      | 93,6 | 138        | 38,0 | 363                 | 93,3 | 145        | 39,9 | 0,92                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68               | 1,24          | -0,019       | Algorithm converged. | -0,090             | 0,052                              | 0,95         | Algorithm converged. | 0,79                           | 1,14          | 0,5944             |              | 1,05         | Algorithm converged. | 0,88 | 1,26 | 0,5945 |
|          | Sex   | Male                 | 181      | 46,6 | 74         | 40,9 | 181                 | 46,5 | 88         | 48,6 | 0,73                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48               | 1,11          | -0,077       | Algorithm converged. | -0,179             | 0,025                              | 0,84         | Algorithm converged. | 0,67                           | 1,06          | 0,1406             | 0,1267       | 1,19         | Algorithm converged. | 0,94 | 1,50 | 0,1395 |
|          |   | Female               | 182      | 46,9 | 64         | 35,2 | 182                 | 46,8 | 57         | 31,3 | 1,19                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77               | 1,84          | 0,038        | Algorithm converged. | -0,058             | 0,135                              | 1,12         | Algorithm converged. | 0,84                           | 1,50          | 0,4367             |              | 0,89         | Algorithm converged. | 0,67 | 1,19 | 0,4367 |
|          | Age   | < 18 years           | 12       | 3,1  | 3          | 25,0 | 16                  | 4,1  | 5          | 31,3 | 0,73                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14               | 3,94          | -0,063       | Algorithm converged. | -0,397             | 0,272                              | 0,80         | Algorithm converged. | 0,24                           | 2,71          | 0,7200             | -            | 1,25         | Algorithm converged. | 0,37 | 4,23 | 0,7220 |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 246      | 63,4 | 86         | 35,0 | 250                 | 64,3 | 94         | 37,6 | 0,89                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62               | 1,29          | -0,026       | Algorithm converged. | -0,111             | 0,058                              | 0,93         | Algorithm converged. | 0,74                           | 1,17          | 0,5412             |              | 1,08         | Algorithm converged. | 0,85 | 1,36 | 0,5413 |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 79       | 20,4 | 34         | 43,0 | 74                  | 19,0 | 38         | 51,4 | 0,72                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38               | 1,35          | -0,083       | Algorithm converged. | -0,241             | 0,075                              | 0,84         | Algorithm converged. | 0,60                           | 1,17          | 0,3043             |              | 1,19         | Algorithm converged. | 0,85 | 1,67 | 0,3048 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    | Relative Risk        |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |                                | CMH Test      |                    |                      |              |               |        |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | >= 75 years         | 26       | 6,7  | 15         | 57,7 | 23                  | 5,9  | 8          | 34,8 | 2,56                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80         | 8,14          | 0,229              | Algorithm converged. | -0,043       | 0,501         | 1,66               | Algorithm converged.               | 0,87         | 3,17           | 0,1266                         |               | 0,60               | Algorithm converged. | 0,31         | 1,15          | 0,1125 |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 178      | 45,9 | 87         | 48,9 | 189                 | 48,6 | 98         | 51,9 | 0,89                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59         | 1,34          | -0,030             | Algorithm converged. | -0,132       | 0,073         | 0,94               | Algorithm converged.               | 0,77         | 1,16           | 0,5694                         | 0,6928        | 1,06               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,30          | 0,5694 |
|       |  | >= 15               | 185      | 47,7 | 51         | 27,6 | 174                 | 44,7 | 47         | 27,0 | 1,03                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 1,64          | 0,006              | Algorithm converged. | -0,087       | 0,098         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,73         | 1,43           | 0,9059                         |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,70         | 1,37          | 0,9060 |
|       | Geographic region                        | Asia                | 153      | 39,4 | 71         | 46,4 | 142                 | 36,5 | 79         | 55,6 | 0,69                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44         | 1,09          | -0,092             | Algorithm converged. | -0,206       | 0,021         | 0,83               | Algorithm converged.               | 0,67         | 1,04           | 0,1139                         | 0,1790        | 1,20               | Algorithm converged. | 0,96         | 1,50          | 0,1138 |
|       |  | Rest of the world   | 210      | 54,1 | 67         | 31,9 | 221                 | 56,8 | 66         | 29,9 | 1,10                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73         | 1,66          | 0,020              | Algorithm converged. | -0,067       | 0,108         | 1,07               | Algorithm converged.               | 0,81         | 1,42           | 0,6467                         |               | 0,94               | Algorithm converged. | 0,71         | 1,24          | 0,6470 |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 224      | 57,7 | 85         | 37,9 | 216                 | 55,5 | 85         | 39,4 | 0,94                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 1,38          | -0,014             | Algorithm converged. | -0,105       | 0,077         | 0,96               | Algorithm converged.               | 0,76         | 1,22           | 0,7621                         | 0,8671        | 1,04               | Algorithm converged. | 0,82         | 1,31          | 0,7624 |
|       |  | >= 80 kg            | 139      | 35,8 | 53         | 38,1 | 147                 | 37,8 | 60         | 40,8 | 0,89                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56         | 1,44          | -0,027             | Algorithm converged. | -0,140       | 0,086         | 0,93               | Algorithm converged.               | 0,70         | 1,25           | 0,6427                         |               | 1,07               | Algorithm converged. | 0,80         | 1,43          | 0,6428 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 26       | 6,7  | 7          | 26,9 | 33                  | 8,5  | 15         | 45,5 | 0,44                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15         | 1,33          | -0,185             | Algorithm converged. | -0,426       | 0,055         | 0,59               | Algorithm converged.               | 0,28         | 1,24           | 0,1627                         | 0,3113        | 1,69               | Algorithm converged. | 0,81         | 3,52          | 0,1473 |
|       |  | A/H3                | 172      | 44,3 | 71         | 41,3 | 178                 | 45,8 | 82         | 46,1 | 0,82                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54         | 1,26          | -0,048             | Algorithm converged. | -0,152       | 0,056         | 0,90               | Algorithm converged.               | 0,71         | 1,14           | 0,3678                         |               | 1,12               | Algorithm converged. | 0,88         | 1,42          | 0,3673 |
|       |  | B                   | 154      | 39,7 | 55         | 35,7 | 139                 | 35,7 | 43         | 30,9 | 1,24                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 2,02          | 0,048              | Algorithm converged. | -0,060       | 0,156         | 1,15               | Algorithm converged.               | 0,83         | 1,60           | 0,3885                         |               | 0,87               | Algorithm converged. | 0,62         | 1,20          | 0,3874 |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,8  | 5          | 45,5 | 13                  | 3,3  | 5          | 38,5 | 1,33                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26         | 6,81          | 0,070              | Algorithm converged. | -0,326       | 0,466         | 1,18               | Algorithm converged.               | 0,46         | 3,04           | 0,7288                         |               | 0,85               | Algorithm converged. | 0,33         | 2,18          | 0,7346 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 198      | 51,0 | 78         | 39,4 | 211                 | 54,2 | 97         | 46,0 | 0,76                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 1,13          | -0,066             | Algorithm converged. | -0,161       | 0,030         | 0,86               | Algorithm converged.               | 0,68         | 1,07           | 0,1813                         | 0,3022        | 1,17               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,46          | 0,1796 |
|       |  | B                   | 154      | 39,7 | 55         | 35,7 | 139                 | 35,7 | 43         | 30,9 | 1,24                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 2,02          | 0,048              | Algorithm converged. | -0,060       | 0,156         | 1,15               | Algorithm converged.               | 0,83         | 1,60           | 0,3885                         |               | 0,87               | Algorithm converged. | 0,62         | 1,20          | 0,3874 |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,8  | 5          | 45,5 | 13                  | 3,3  | 5          | 38,5 | 1,33                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26         | 6,81          | 0,070              | Algorithm converged. | -0,326       | 0,466         | 1,18               | Algorithm converged.               | 0,46         | 3,04           | 0,7288                         |               | 0,85               | Algorithm converged. | 0,33         | 2,18          | 0,7346 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 165      | 42,5 | 68         | 41,2 | 141                 | 36,2 | 58         | 41,1 | 1,00                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 1,58          | 0,001              | Algorithm converged. | -0,110       | 0,111         | 1,00               | Algorithm converged.               | 0,77         | 1,31           | 0,9891                         | 0,5420        | 1,00               | Algorithm converged. | 0,76         | 1,31          | 0,9891 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |   |              |               |                      |                      |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |                      |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|---|--------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference                      |              |               |                      | Relative Risk        |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |                      |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 113      | 29,1 | 39         | 34,5 | 117                 | 30,1 | 45         | 38,5 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49  | 1,44         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,164               | 0,085        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,26         | 0,5349         | 0,6900                        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,79                 | 1,57         | 0,5350        |
|       |  |       | No       | 250  | 64,4       | 98   | 39,6                | 246  | 63,2       | 100  | 40,7                               | 0,96  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 1,37          | -0,011               | Algorithm converged. | -0,097       | 0,076         | 0,97                 | Algorithm converged.               | 0,79         | 1,21           | 0,8114                        |               | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,83         | 1,27          |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 7          | 46,7 | 16                  | 4,1  | 5          | 31,3 | 1,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44  | 8,33         | 0,154         | Algorithm converged. | -0,185               | 0,494        | 1,49          | Algorithm converged. | 0,60                               | 3,70         | 0,3857         | 0,3110                        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,27                 | 1,66         | 0,3863        |
|       |  |       | No       | 348  | 89,7       | 131  | 37,6                | 347  | 89,2       | 140  | 40,3                               | 0,89  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 1,21          | -0,027               | Algorithm converged. | -0,100       | 0,045         | 0,93                 | Algorithm converged.               | 0,77         | 1,12           | 0,4655                        |               | 1,07                 | Algorithm converged. | 0,89         | 1,29          |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 19       | 4,9  | 4          | 21,1 | 28                  | 7,2  | 15         | 53,6 | 0,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06  | 0,87         | -0,325        | Algorithm converged. | -0,585               | -0,065       | 0,39          | Algorithm converged. | 0,15                               | 1,00         | 0,0506         | 0,0268                        | 2,54          | Algorithm converged. | 1,00                 | 6,49         | 0,0274        |
|       |  |       | No       | 344  | 88,7       | 134  | 39,0                | 335  | 86,1       | 130  | 38,8                               | 1,01  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,37          | 0,001                | Algorithm converged. | -0,072       | 0,075         | 1,00                 | Algorithm converged.               | 0,83         | 1,21           | 0,9686                        |               | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,82         | 1,20          |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 41       | 10,6 | 22         | 53,7 | 49                  | 12,6 | 18         | 36,7 | 1,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86  | 4,64         | 0,169         | Algorithm converged. | -0,035               | 0,373        | 1,46          | Algorithm converged. | 0,92                               | 2,32         | 0,1100         | 0,0534                        | 0,68          | Algorithm converged. | 0,43                 | 1,09         | 0,1096        |
|       |  |       | No       | 322  | 83,0       | 116  | 36,0                | 314  | 80,7       | 127  | 40,4                               | 0,83  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 1,14          | -0,044               | Algorithm converged. | -0,120       | 0,031         | 0,89                 | Algorithm converged.               | 0,73         | 1,09           | 0,2518                        |               | 1,12                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,37          |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 105      | 27,1 | 49         | 46,7 | 97                  | 24,9 | 46         | 47,4 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56  | 1,69         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,145               | 0,130        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,32         | 0,9143         | 0,7523                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,76                 | 1,36         | 0,9146        |
|       |  |       | No       | 258  | 66,5       | 89   | 34,5                | 266  | 68,4       | 99   | 37,2                               | 0,89  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 1,27          | -0,027               | Algorithm converged. | -0,109       | 0,055         | 0,93                 | Algorithm converged.               | 0,74         | 1,17           | 0,5165                        |               | 1,08                 | Algorithm converged. | 0,86         | 1,36          |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,8  | 5          | 45,5 | 7                   | 1,8  | 3          | 42,9 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16  | 7,51         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,444               | 0,496        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,36                               | 3,10         | 0,9144         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,32                 | 2,76         | 0,9163        |
|       |  |       | No       | 352  | 90,7       | 133  | 37,8                | 356  | 91,5       | 142  | 39,9                               | 0,92  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68         | 1,24          | -0,021               | Algorithm converged. | -0,093       | 0,051         | 0,95                 | Algorithm converged.               | 0,79         | 1,14           | 0,5660                        |               | 1,06                 | Algorithm converged. | 0,88         | 1,27          |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,1 | 21         | 44,7 | 53                  | 13,6 | 33         | 62,3 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22  | 1,09         | -0,176        | Algorithm converged. | -0,369               | 0,017        | 0,72          | Algorithm converged. | 0,49                               | 1,05         | 0,0878         | 0,0991                        | 1,39          | Algorithm converged. | 0,95                 | 2,04         | 0,0798        |
|       |  |       | No       | 316  | 81,4       | 117  | 37,0                | 310  | 79,7       | 112  | 36,1                               | 1,04  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 1,44          | 0,009                | Algorithm converged. | -0,066       | 0,084         | 1,02                 | Algorithm converged.               | 0,83         | 1,26           | 0,8160                        |               | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,79         | 1,20          |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=388)  |      |            |       | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                                | CMH Test      |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 80 kg                                 | 136      | 35,1 | 82         | 60,3  | 139                 | 35,7 | 69         | 49,6 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,48         | 0,107         | Algorithm converged. | -0,010        | 0,223        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,51         | 0,0776         |                                | 0,82          | Algorithm converged. | 0,66         | 1,02         | 0,0764        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,0  | 17         | 63,0  | 31                  | 8,0  | 24         | 77,4 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 1,56         | -0,145        | Algorithm converged. | -0,378        | 0,090        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,15         | 0,2419         | 0,0276                         | 1,23          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,74         | 0,2317        |
|       |  | A/H3                                     | 170      | 43,8 | 91         | 53,5  | 169                 | 43,4 | 102        | 60,4 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,16         | -0,068        | Algorithm converged. | -0,173        | 0,037        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,07         | 0,2057         |                                | 1,13          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,36         | 0,2051        |
|       |  | B  | 153      | 39,4 | 86         | 56,2  | 136                 | 35,0 | 65         | 47,8 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,23         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,199        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,47         | 0,1569         |                                | 0,85          | Algorithm converged. | 0,68         | 1,06         | 0,1536        |
|       |  | Miscellaneous                            | 9        | 2,3  | 7          | 77,8  | 14                  | 3,6  | 5          | 35,7 | 6,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 42,73        | 0,421         | Algorithm converged. | 0,051         | 0,790        | 2,18          | Algorithm converged. | 0,99                               | 4,77         | 0,0519         |                                | 0,46          | Algorithm converged. | 0,21         | 1,01         | 0,0539        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 197      | 50,8 | 108        | 54,8  | 200                 | 51,4 | 126        | 63,0 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,06         | -0,082        | Algorithm converged. | -0,178        | 0,015        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,03         | 0,0994         | 0,0121                         | 1,15          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,36         | 0,0981        |
|       |  | B  | 153      | 39,4 | 86         | 56,2  | 136                 | 35,0 | 65         | 47,8 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,23         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,199        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,47         | 0,1569         |                                | 0,85          | Algorithm converged. | 0,68         | 1,06         | 0,1536        |
|       |  | Miscellaneous                            | 9        | 2,3  | 7          | 77,8  | 14                  | 3,6  | 5          | 35,7 | 6,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 42,73        | 0,421         | Algorithm converged. | 0,051         | 0,790        | 2,18          | Algorithm converged. | 0,99                               | 4,77         | 0,0519         |                                | 0,46          | Algorithm converged. | 0,21         | 1,01         | 0,0539        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 164      | 42,3 | 102        | 62,2  | 136                 | 35,0 | 78         | 57,4 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,95         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,160        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,31         | 0,3974         | 0,2066                         | 0,92          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,11         | 0,3949        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 194      | 50,0 | 98         | 50,5  | 214                 | 55,0 | 118        | 55,1 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,23         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,143        | 0,051        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,10         | 0,3518         |                                | 1,09          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,31         | 0,3506        |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,3 | 38         | 56,7  | 62                  | 15,9 | 38         | 61,3 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,67         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,215        | 0,124        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,23         | 0,5975         | 0,5646                         | 1,08          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,44         | 0,5992        |
|       |  | No                                       | 292      | 75,3 | 163        | 55,8  | 288                 | 74,0 | 158        | 54,9 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,44         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,071        | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,18         | 0,8160         |                                | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,14         | 0,8161        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 131      | 33,8 | 74         | 56,5  | 127                 | 32,6 | 75         | 59,1 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,48         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,146        | 0,095        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,18         | 0,6765         | 0,9053                         | 1,05          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,29         | 0,6771        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 101      | 26,0 | 55         | 54,5  | 89                  | 22,9 | 51         | 57,3 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,58         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,170        | 0,113        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,22         | 0,6928         |                                | 1,05          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,36         | 0,6940        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 80       | 20,6 | 42         | 52,5  | 94                  | 24,2 | 48         | 51,1 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,92         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,135        | 0,163        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,37         | 0,8500         |                                | 0,97          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,30         | 0,8506        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level  | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |  |               |                    |                      |              |               |        |
|----------|---|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|          |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    | Relative Risk        |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |  | CMH Test      |                    |                      |              |               |        |
|          |   |        | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|          |   | No     | 340      | 87,6 | 193        | 56,8 | 321                 | 82,5 | 179        | 55,8 | 1,04                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77         | 1,42          | 0,010              | Algorithm converged. | -0,066       | 0,086         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,89         | 1,16           | 0,7954                                     |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,86         | 1,12          | 0,7955 |
|          | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,1 | 23         | 53,5 | 49                  | 12,6 | 24         | 49,0 | 1,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53         | 2,72          | 0,045              | Algorithm converged. | -0,159       | 0,250         | 1,09               | Algorithm converged.               | 0,73         | 1,63           | 0,6655                                     | 0,6351        | 0,92               | Algorithm converged. | 0,61         | 1,36          | 0,6677 |
|          |   | No     | 316      | 81,4 | 178        | 56,3 | 301                 | 77,4 | 172        | 57,1 | 0,97                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70         | 1,33          | -0,008             | Algorithm converged. | -0,086       | 0,070         | 0,99               | Algorithm converged.               | 0,86         | 1,13           | 0,8384                                     |               | 1,01               | Algorithm converged. | 0,88         | 1,16          | 0,8385 |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 105      | 27,1 | 59         | 56,2 | 93                  | 23,9 | 51         | 54,8 | 1,06                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 1,85          | 0,014              | Algorithm converged. | -0,125       | 0,152         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,80         | 1,32           | 0,8486                                     | 0,8226        | 0,98               | Algorithm converged. | 0,76         | 1,25          | 0,8489 |
|          |   | No     | 254      | 65,5 | 142        | 55,9 | 257                 | 66,1 | 145        | 56,4 | 0,98                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69         | 1,39          | -0,005             | Algorithm converged. | -0,091       | 0,081         | 0,99               | Algorithm converged.               | 0,85         | 1,15           | 0,9067                                     |               | 1,01               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,18          | 0,9068 |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 10       | 2,6  | 5          | 50,0 | 7                   | 1,8  | 5          | 71,4 | 0,40                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 3,12          | -0,214             | Algorithm converged. | -0,670       | 0,242         | 0,70               | Algorithm converged.               | 0,32         | 1,52           | 0,3682                                     | 0,3676        | 1,43               | Algorithm converged. | 0,66         | 3,11          | 0,3914 |
|          |   | No     | 349      | 89,9 | 196        | 56,2 | 343                 | 88,2 | 191        | 55,7 | 1,02                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 1,38          | 0,005              | Algorithm converged. | -0,069       | 0,079         | 1,01               | Algorithm converged.               | 0,88         | 1,15           | 0,8998                                     |               | 0,99               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,13          | 0,8999 |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 46       | 11,9 | 29         | 63,0 | 54                  | 13,9 | 38         | 70,4 | 0,72                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31         | 1,66          | -0,073             | Algorithm converged. | -0,258       | 0,112         | 0,90               | Algorithm converged.               | 0,68         | 1,19           | 0,4430                                     | 0,3853        | 1,12               | Algorithm converged. | 0,84         | 1,48          | 0,4397 |
|          |   | No     | 313      | 80,7 | 172        | 55,0 | 296                 | 76,1 | 158        | 53,4 | 1,07                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77         | 1,47          | 0,016              | Algorithm converged. | -0,063       | 0,095         | 1,03               | Algorithm converged.               | 0,89         | 1,19           | 0,6970                                     |               | 0,97               | Algorithm converged. | 0,84         | 1,12          | 0,6971 |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,5  | 19         | 57,6 | 38                  | 9,8  | 14         | 36,8 | 2,33                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90         | 6,04          | 0,207              | Algorithm converged. | -0,021       | 0,435         | 1,56               | Algorithm converged.               | 0,94         | 2,60           | 0,0856                                     | 0,0632        | 0,64               | Algorithm converged. | 0,38         | 1,06          | 0,0828 |
|          |   | No     | 326      | 84,0 | 182        | 55,8 | 312                 | 80,2 | 182        | 58,3 | 0,90                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 1,24          | -0,025             | Algorithm converged. | -0,102       | 0,052         | 0,96               | Algorithm converged.               | 0,84         | 1,09           | 0,5227                                     |               | 1,04               | Algorithm converged. | 0,91         | 1,20          | 0,5232 |
| 96 Hours | All   | n/a    | 352      | 90,7 | 232        | 65,9 | 350                 | 90,0 | 214        | 61,1 | 1,23                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90         | 1,67          | 0,048              | Algorithm converged. | -0,023       | 0,119         | 1,08               | Algorithm converged.               | 0,96         | 1,21           | 0,1903                                     |               | 0,93               | Algorithm converged. | 0,83         | 1,04          | 0,1899 |
|          | Sex   | Male   | 176      | 45,4 | 124        | 70,5 | 173                 | 44,5 | 114        | 65,9 | 1,23                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79         | 1,94          | 0,046              | Algorithm converged. | -0,052       | 0,143         | 1,07               | Algorithm converged.               | 0,93         | 1,23           | 0,3615                                     | 0,8915        | 0,94               | Algorithm converged. | 0,81         | 1,08          | 0,3613 |
|          |   | Female | 176      | 45,4 | 108        | 61,4 | 177                 | 45,5 | 100        | 56,5 | 1,22                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80         | 1,87          | 0,049              | Algorithm converged. | -0,054       | 0,151         | 1,09               | Algorithm converged.               | 0,91         | 1,29           | 0,3534                                     |               | 0,92               | Algorithm converged. | 0,77         | 1,10          | 0,3534 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |                      |                    |              |              |               |      |  |                      |      |      |        |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|------|--|----------------------|------|------|--------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |                      |                    |              |              |               |      |  |                      |      |      |        |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |      |  |                      |      |      |        |
|       | Age                                      | < 18 years           | 12       | 3,1  | 6          | 50,0 | 17                  | 4,4  | 12         | 70,6 | 0,42                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09               | 1,94         | -0,206       |               | Algorithm converged. | -0,562                             | 0,150        | 0,71           |                               | Algorithm converged. | 0,37               | 1,35         | 0,2937       | 0,5764        | 1,41 |  | Algorithm converged. | 0,74 | 2,69 | 0,2688 |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 235      | 60,6 | 153        | 65,1 | 238                 | 61,2 | 141        | 59,2 | 1,28                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88               | 1,86         | 0,059        |               | Algorithm converged. | -0,028                             | 0,146        | 1,10           |                               | Algorithm converged. | 0,95               | 1,27         | 0,1894       |               | 0,91 |  | Algorithm converged. | 0,79 | 1,05 | 0,1892 |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 80       | 20,6 | 56         | 70,0 | 73                  | 18,8 | 47         | 64,4 | 1,29                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66               | 2,54         | 0,056        |               | Algorithm converged. | -0,093                             | 0,205        | 1,09           |                               | Algorithm converged. | 0,87               | 1,36         | 0,4621       |               | 0,92 |  | Algorithm converged. | 0,74 | 1,15 | 0,4609 |
|       |  | >= 75 years          | 25       | 6,4  | 17         | 68,0 | 22                  | 5,7  | 14         | 63,6 | 1,21                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36               | 4,07         | 0,044        |               | Algorithm converged. | -0,228                             | 0,315        | 1,07           |                               | Algorithm converged. | 0,71               | 1,62         | 0,7540       |               | 0,94 |  | Algorithm converged. | 0,62 | 1,42 | 0,7553 |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 174      | 44,8 | 138        | 79,3 | 184                 | 47,3 | 128        | 69,6 | 1,68                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03               | 2,72         | 0,097        |               | Algorithm converged. | 0,008                              | 0,187        | 1,14           |                               | Algorithm converged. | 1,01               | 1,29         | 0,0352       | 0,3532        | 0,88 |  | Algorithm converged. | 0,78 | 0,99 | 0,0352 |
|       |  | >= 15                | 178      | 45,9 | 94         | 52,8 | 166                 | 42,7 | 86         | 51,8 | 1,04                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68               | 1,59         | 0,010        |               | Algorithm converged. | -0,096                             | 0,116        | 1,02           |                               | Algorithm converged. | 0,83               | 1,25         | 0,8526       |               | 0,98 |  | Algorithm converged. | 0,80 | 1,20 | 0,8527 |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 152      | 39,2 | 116        | 76,3 | 138                 | 35,5 | 100        | 72,5 | 1,22                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72               | 2,08         | 0,039        |               | Algorithm converged. | -0,062                             | 0,139        | 1,05           |                               | Algorithm converged. | 0,92               | 1,21         | 0,4545       | 0,8308        | 0,95 |  | Algorithm converged. | 0,83 | 1,09 | 0,4532 |
|       |  | Rest of the world    | 200      | 51,5 | 116        | 58,0 | 212                 | 54,5 | 114        | 53,8 | 1,19                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80               | 1,75         | 0,042        |               | Algorithm converged. | -0,054                             | 0,138        | 1,08           |                               | Algorithm converged. | 0,91               | 1,28         | 0,3878       |               | 0,93 |  | Algorithm converged. | 0,78 | 1,10 | 0,3885 |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 215      | 55,4 | 141        | 65,6 | 216                 | 55,5 | 140        | 64,8 | 1,03                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70               | 1,54         | 0,008        |               | Algorithm converged. | -0,082                             | 0,098        | 1,01           |                               | Algorithm converged. | 0,88               | 1,16         | 0,8673       | 0,1517        | 0,99 |  | Algorithm converged. | 0,86 | 1,13 | 0,8675 |
|       |  | >= 80 kg             | 137      | 35,3 | 91         | 66,4 | 134                 | 34,4 | 74         | 55,2 | 1,60                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98               | 2,62         | 0,112        |               | Algorithm converged. | -0,004                             | 0,228        | 1,20           |                               | Algorithm converged. | 0,99               | 1,46         | 0,0614       |               | 0,83 |  | Algorithm converged. | 0,69 | 1,01 | 0,0594 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 26       | 6,7  | 17         | 65,4 | 32                  | 8,2  | 26         | 81,3 | 0,44                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13               | 1,45         | -0,159       |               | Algorithm converged. | -0,386                             | 0,069        | 0,80           |                               | Algorithm converged. | 0,58               | 1,11         | 0,1908       | 0,0098        | 1,24 |  | Algorithm converged. | 0,90 | 1,72 | 0,1737 |
|       |  | A/H3                 | 164      | 42,3 | 104        | 63,4 | 169                 | 43,4 | 112        | 66,3 | 0,88                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56               | 1,38         | -0,029       |               | Algorithm converged. | -0,131                             | 0,074        | 0,96           |                               | Algorithm converged. | 0,82               | 1,12         | 0,5854       |               | 1,05 |  | Algorithm converged. | 0,89 | 1,22 | 0,5856 |
|       |  | B                    | 152      | 39,2 | 104        | 68,4 | 136                 | 35,0 | 68         | 50,0 | 2,17                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,34               | 3,50         | 0,184        |               | Algorithm converged. | 0,072                              | 0,296        | 1,37           |                               | Algorithm converged. | 1,12               | 1,67         | 0,0021       |               | 0,73 |  | Algorithm converged. | 0,60 | 0,89 | 0,0015 |
|       |  | Miscellaneous        | 10       | 2,6  | 7          | 70,0 | 13                  | 3,3  | 8          | 61,5 | 1,46                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25               | 8,43         | 0,085        |               | Algorithm converged. | -0,303                             | 0,473        | 1,14           |                               | Algorithm converged. | 0,63               | 2,05         | 0,6692       |               | 0,88 |  | Algorithm converged. | 0,49 | 1,59 | 0,6795 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 190      | 49,0 | 121        | 63,7 | 201                 | 51,7 | 138        | 68,7 | 0,80                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53               | 1,22         | -0,050       |               | Algorithm converged. | -0,143                             | 0,044        | 0,93           |                               | Algorithm converged. | 0,80               | 1,07         | 0,3005       | 0,0063        | 1,08 |  | Algorithm converged. | 0,94 | 1,24 | 0,2993 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=388)  |      |            |       | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    | Relative Risk        |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |                                | CMH Test      |                    |                      |              |               |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | B  | 152      | 39,2 | 104        | 68,4  | 136                 | 35,0 | 68         | 50,0 | 2,17                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,34         | 3,50          | 0,184              | Algorithm converged. | 0,072        | 0,296         | 1,37               | Algorithm converged.               | 1,12         | 1,67           | 0,0021                         |               | 0,73               | Algorithm converged. | 0,60         | 0,89          | 0,0015 |
|       |  | Miscellaneous  | 10       | 2,6  | 7          | 70,0  | 13                  | 3,3  | 8          | 61,5 | 1,46                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25         | 8,43          | 0,085              | Algorithm converged. | -0,303       | 0,473         | 1,14               | Algorithm converged.               | 0,63         | 2,05           | 0,6692                         |               | 0,88               | Algorithm converged. | 0,49         | 1,59          | 0,6795 |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 159      | 41,0 | 112        | 70,4  | 135                 | 34,7 | 96         | 71,1 | 0,97                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58         | 1,60          | -0,007             | Algorithm converged. | -0,111       | 0,098         | 0,99               | Algorithm converged.               | 0,85         | 1,15           | 0,8996                         | 0,2454        | 1,01               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,17          | 0,8999 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 192      | 49,5 | 119        | 62,0  | 215                 | 55,3 | 118        | 54,9 | 1,34                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90         | 1,99          | 0,071              | Algorithm converged. | -0,025       | 0,167         | 1,13               | Algorithm converged.               | 0,96         | 1,33           | 0,1467                         |               | 0,89               | Algorithm converged. | 0,75         | 1,04          | 0,1479 |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 61       | 15,7 | 39         | 63,9  | 59                  | 15,2 | 37         | 62,7 | 1,05                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50         | 2,22          | 0,012              | Algorithm converged. | -0,160       | 0,185         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,78         | 1,34           | 0,8895                         | 0,6601        | 0,98               | Algorithm converged. | 0,75         | 1,29          | 0,8900 |
|       |  | No   | 291      | 75,0 | 193        | 66,3  | 291                 | 74,8 | 177        | 60,8 | 1,27                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90         | 1,78          | 0,055              | Algorithm converged. | -0,023       | 0,133         | 1,09               | Algorithm converged.               | 0,96         | 1,23           | 0,1690                         |               | 0,92               | Algorithm converged. | 0,81         | 1,04          | 0,1685 |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 127      | 32,7 | 82         | 64,6  | 126                 | 32,4 | 85         | 67,5 | 0,88                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 1,48          | -0,029             | Algorithm converged. | -0,146       | 0,088         | 0,96               | Algorithm converged.               | 0,80         | 1,14           | 0,6272                         | 0,3359        | 1,04               | Algorithm converged. | 0,88         | 1,25          | 0,6278 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 103      | 26,5 | 70         | 68,0  | 89                  | 22,9 | 52         | 58,4 | 1,51                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84         | 2,72          | 0,095              | Algorithm converged. | -0,041       | 0,232         | 1,16               | Algorithm converged.               | 0,93         | 1,45           | 0,1776                         |               | 0,86               | Algorithm converged. | 0,69         | 1,07          | 0,1722 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 75       | 19,3 | 49         | 65,3  | 96                  | 24,7 | 56         | 58,3 | 1,35                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 2,52          | 0,070              | Algorithm converged. | -0,076       | 0,216         | 1,12               | Algorithm converged.               | 0,88         | 1,42           | 0,3469                         |               | 0,89               | Algorithm converged. | 0,71         | 1,13          | 0,3522 |
|       |  | Missing  | 47       | 12,1 | 31         | 66,0  | 39                  | 10,0 | 21         | 53,8 | 1,66                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69         | 3,97          | 0,121              | Algorithm converged. | -0,086       | 0,328         | 1,22               | Algorithm converged.               | 0,86         | 1,75           | 0,2638                         |               | 0,82               | Algorithm converged. | 0,57         | 1,17          | 0,2556 |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 81       | 20,9 | 53         | 65,4  | 95                  | 24,4 | 61         | 64,2 | 1,05                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,96          | 0,012              | Algorithm converged. | -0,129       | 0,154         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,82         | 1,27           | 0,8656                         | 0,5517        | 0,98               | Algorithm converged. | 0,79         | 1,22          | 0,8661 |
|       |  | No   | 271      | 69,8 | 179        | 66,1  | 255                 | 65,6 | 153        | 60,0 | 1,30                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91         | 1,85          | 0,061              | Algorithm converged. | -0,022       | 0,143         | 1,10               | Algorithm converged.               | 0,97         | 1,26           | 0,1525                         |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,80         | 1,04          | 0,1509 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 71       | 18,3 | 46         | 64,8  | 66                  | 17,0 | 40         | 60,6 | 1,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 2,39          | 0,042              | Algorithm converged. | -0,120       | 0,204         | 1,07               | Algorithm converged.               | 0,82         | 1,39           | 0,6140                         | 0,9892        | 0,94               | Algorithm converged. | 0,72         | 1,21          | 0,6141 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 8,8  | 27         | 79,4  | 29                  | 7,5  | 21         | 72,4 | 1,47                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46         | 4,70          | 0,070              | Algorithm converged. | -0,142       | 0,282         | 1,10               | Algorithm converged.               | 0,83         | 1,45           | 0,5220                         |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,69         | 1,21          | 0,5190 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    | Relative Risk        |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |                                | CMH Test      |                    |                      |              |               |        |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | Other | 247      | 63,7 | 159        | 64,4 | 255                 | 65,6 | 153        | 60,0 | 1,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84         | 1,73          | 0,044              | Algorithm converged. | -0,041       | 0,128         | 1,07               | Algorithm converged.               | 0,94         | 1,23           | 0,3127                         |               | 0,93               | Algorithm converged. | 0,81         | 1,07          | 0,3131 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 131      | 33,8 | 84         | 64,1 | 134                 | 34,4 | 76         | 56,7 | 1,36                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83         | 2,24          | 0,074              | Algorithm converged. | -0,043       | 0,191         | 1,13               | Algorithm converged.               | 0,93         | 1,37           | 0,2188                         | 0,5338        | 0,88               | Algorithm converged. | 0,73         | 1,08          | 0,2187 |
|       |  | No    | 221      | 57,0 | 148        | 67,0 | 216                 | 55,5 | 138        | 63,9 | 1,15                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77         | 1,70          | 0,031              | Algorithm converged. | -0,058       | 0,120         | 1,05               | Algorithm converged.               | 0,91         | 1,20           | 0,4990                         |               | 0,95               | Algorithm converged. | 0,83         | 1,09          | 0,4990 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 110      | 28,4 | 66         | 60,0 | 115                 | 29,6 | 71         | 61,7 | 0,93                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54         | 1,59          | -0,017             | Algorithm converged. | -0,145       | 0,110         | 0,97               | Algorithm converged.               | 0,79         | 1,20           | 0,7894                         | 0,2415        | 1,03               | Algorithm converged. | 0,83         | 1,27          | 0,7898 |
|       |  | No    | 242      | 62,4 | 166        | 68,6 | 235                 | 60,4 | 143        | 60,9 | 1,41                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96         | 2,05          | 0,077              | Algorithm converged. | -0,008       | 0,163         | 1,13               | Algorithm converged.               | 0,99         | 1,29           | 0,0783                         |               | 0,89               | Algorithm converged. | 0,78         | 1,01          | 0,0770 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 9          | 60,0 | 16                  | 4,1  | 11         | 68,8 | 0,68                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16         | 2,99          | -0,088             | Algorithm converged. | -0,424       | 0,249         | 0,87               | Algorithm converged.               | 0,51         | 1,48           | 0,6140                         | 0,4194        | 1,15               | Algorithm converged. | 0,68         | 1,94          | 0,6167 |
|       |  | No    | 337      | 86,9 | 223        | 66,2 | 334                 | 85,9 | 203        | 60,8 | 1,26                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92         | 1,73          | 0,054              | Algorithm converged. | -0,018       | 0,127         | 1,09               | Algorithm converged.               | 0,97         | 1,22           | 0,1477                         |               | 0,92               | Algorithm converged. | 0,82         | 1,03          | 0,1471 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,6  | 10         | 55,6 | 28                  | 7,2  | 19         | 67,9 | 0,59                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17         | 2,01          | -0,123             | Algorithm converged. | -0,410       | 0,164         | 0,82               | Algorithm converged.               | 0,50         | 1,33           | 0,4194                         | 0,2273        | 1,22               | Algorithm converged. | 0,75         | 1,98          | 0,4041 |
|       |  | No    | 334      | 86,1 | 222        | 66,5 | 322                 | 82,8 | 195        | 60,6 | 1,29                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94         | 1,78          | 0,059              | Algorithm converged. | -0,014       | 0,133         | 1,10               | Algorithm converged.               | 0,98         | 1,23           | 0,1173                         |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,81         | 1,02          | 0,1162 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 42       | 10,8 | 30         | 71,4 | 44                  | 11,3 | 23         | 52,3 | 2,28                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93         | 5,58          | 0,192              | Algorithm converged. | -0,010       | 0,393         | 1,37               | Algorithm converged.               | 0,97         | 1,92           | 0,0727                         | 0,1364        | 0,73               | Algorithm converged. | 0,52         | 1,03          | 0,0695 |
|       |  | No    | 310      | 79,9 | 202        | 65,2 | 306                 | 78,7 | 191        | 62,4 | 1,13                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81         | 1,56          | 0,027              | Algorithm converged. | -0,048       | 0,103         | 1,04               | Algorithm converged.               | 0,93         | 1,18           | 0,4791                         |               | 0,96               | Algorithm converged. | 0,85         | 1,08          | 0,4791 |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 105      | 27,1 | 73         | 69,5 | 95                  | 24,4 | 61         | 64,2 | 1,27                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70         | 2,29          | 0,053              | Algorithm converged. | -0,077       | 0,184         | 1,08               | Algorithm converged.               | 0,89         | 1,32           | 0,4276                         | 0,9401        | 0,92               | Algorithm converged. | 0,76         | 1,12          | 0,4260 |
|       |  | No    | 247      | 63,7 | 159        | 64,4 | 255                 | 65,6 | 153        | 60,0 | 1,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84         | 1,73          | 0,044              | Algorithm converged. | -0,041       | 0,128         | 1,07               | Algorithm converged.               | 0,94         | 1,23           | 0,3127                         |               | 0,93               | Algorithm converged. | 0,81         | 1,07          | 0,3131 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |               |              |                      |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |  |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|--|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   |                    | Relative Risk |              |                      |                    | Relative Risk                      |              |                      |  | CMH Test      |                    |              |              |                      |      |      |        |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 9        | 2,3  | 5          | 55,6 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 0,42                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05               | 3,31          | -0,194       | Algorithm converged. | -0,637             | 0,248                              | 0,74         | Algorithm converged. | 0,36                                       | 1,50          | 0,4062             | 0,2887       | 1,35         | Algorithm converged. | 0,66 | 2,74 | 0,4166 |
|           |   | No                   | 343      | 88,4 | 227        | 66,2 | 342                 | 87,9 | 208        | 60,8 | 1,26                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92               | 1,72          | 0,054        | Algorithm converged. | -0,018             | 0,126                              | 1,09         | Algorithm converged. | 0,97                                       | 1,22          | 0,1458             |              | 0,92         | Algorithm converged. | 0,82 | 1,03 | 0,1453 |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,1 | 32         | 68,1 | 50                  | 12,9 | 34         | 68,0 | 1,00                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43               | 2,36          | 0,001        | Algorithm converged. | -0,185             | 0,187                              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,76                                       | 1,32          | 0,9928             | 0,5665       | 1,00         | Algorithm converged. | 0,76 | 1,31 | 0,9929 |
|           |   | No                   | 305      | 78,6 | 200        | 65,6 | 300                 | 77,1 | 180        | 60,0 | 1,27                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91               | 1,77          | 0,056        | Algorithm converged. | -0,021             | 0,133                              | 1,09         | Algorithm converged. | 0,97                                       | 1,24          | 0,1572             |              | 0,92         | Algorithm converged. | 0,81 | 1,03 | 0,1565 |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 32       | 8,2  | 18         | 56,3 | 38                  | 9,8  | 19         | 50,0 | 1,29                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50               | 3,31          | 0,063        | Algorithm converged. | -0,172             | 0,297                              | 1,12         | Algorithm converged. | 0,72                                       | 1,75          | 0,6006             | 0,8294       | 0,89         | Algorithm converged. | 0,57 | 1,38 | 0,6044 |
|           |   | No                   | 320      | 82,5 | 214        | 66,9 | 312                 | 80,2 | 195        | 62,5 | 1,21                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87               | 1,68          | 0,044        | Algorithm converged. | -0,031             | 0,118                              | 1,07         | Algorithm converged. | 0,95                                       | 1,20          | 0,2508             |              | 0,93         | Algorithm converged. | 0,83 | 1,05 | 0,2502 |
| 120 Hours | All   | n/a                  | 358      | 92,3 | 259        | 72,3 | 333                 | 85,6 | 241        | 72,4 | 1,00                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72               | 1,39          | 0,000        | Algorithm converged. | -0,067             | 0,066                              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,91                                       | 1,10          | 0,9939             |              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,91 | 1,10 | 0,9939 |
|           | Sex   | Male                 | 175      | 45,1 | 134        | 76,6 | 163                 | 41,9 | 123        | 75,5 | 1,06                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64               | 1,75          | 0,011        | Algorithm converged. | -0,080             | 0,102                              | 1,01         | Algorithm converged. | 0,90                                       | 1,14          | 0,8111             | 0,7446       | 0,99         | Algorithm converged. | 0,87 | 1,11 | 0,8113 |
|           |   | Female               | 183      | 47,2 | 125        | 68,3 | 170                 | 43,7 | 118        | 69,4 | 0,95                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60               | 1,49          | -0,011       | Algorithm converged. | -0,108             | 0,086                              | 0,98         | Algorithm converged. | 0,86                                       | 1,13          | 0,8226             |              | 1,02         | Algorithm converged. | 0,88 | 1,17 | 0,8229 |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,4  | 8          | 61,5 | 15                  | 3,9  | 11         | 73,3 | 0,58                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12               | 2,88          | -0,118       | Algorithm converged. | -0,464             | 0,228                              | 0,84         | Algorithm converged. | 0,50                                       | 1,42          | 0,5144             | 0,4828       | 1,19         | Algorithm converged. | 0,70 | 2,02 | 0,5128 |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 240      | 61,9 | 167        | 69,6 | 225                 | 57,8 | 162        | 72,0 | 0,89                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60               | 1,33          | -0,024       | Algorithm converged. | -0,107             | 0,058                              | 0,97         | Algorithm converged. | 0,86                                       | 1,09          | 0,5666             |              | 1,03         | Algorithm converged. | 0,92 | 1,16 | 0,5674 |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 79       | 20,4 | 63         | 79,7 | 72                  | 18,5 | 54         | 75,0 | 1,31                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61               | 2,82          | 0,047        | Algorithm converged. | -0,086             | 0,181                              | 1,06         | Algorithm converged. | 0,89                                       | 1,26          | 0,4884             |              | 0,94         | Algorithm converged. | 0,79 | 1,12 | 0,4869 |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,7  | 21         | 80,8 | 21                  | 5,4  | 14         | 66,7 | 2,10                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55               | 7,96          | 0,141        | Algorithm converged. | -0,111             | 0,393                              | 1,21         | Algorithm converged. | 0,85                                       | 1,73          | 0,2906             |              | 0,83         | Algorithm converged. | 0,58 | 1,18 | 0,2755 |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 177      | 45,6 | 146        | 82,5 | 172                 | 44,2 | 136        | 79,1 | 1,25                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73               | 2,13          | 0,034        | Algorithm converged. | -0,048             | 0,117                              | 1,04         | Algorithm converged. | 0,94                                       | 1,16          | 0,4190             | 0,3751       | 0,96         | Algorithm converged. | 0,87 | 1,06 | 0,4186 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=388)  |      |            |       | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |                      |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |                                |               | CMH Test           |                      |              |               |        |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | >= 15               | 181      | 46,6 | 113        | 62,4  | 161                 | 41,4 | 105        | 65,2 | 0,89                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,38          | -0,028             | Algorithm converged. | -0,130       | 0,074         | 0,96               | Algorithm converged.               | 0,82         | 1,12           | 0,5920                         |               | 1,04               | Algorithm converged. | 0,89         | 1,23          | 0,5932 |
|       | Geographic region                        | Asia                | 146      | 37,6 | 123        | 84,2  | 131                 | 33,7 | 104        | 79,4 | 1,39                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 2,57          | 0,049              | Algorithm converged. | -0,042       | 0,140         | 1,06               | Algorithm converged.               | 0,95         | 1,19           | 0,2985                         | 0,2041        | 0,94               | Algorithm converged. | 0,84         | 1,05          | 0,2949 |
|       |  | Rest of the world   | 212      | 54,6 | 136        | 64,2  | 202                 | 51,9 | 137        | 67,8 | 0,85                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56         | 1,28          | -0,037             | Algorithm converged. | -0,128       | 0,054         | 0,95               | Algorithm converged.               | 0,82         | 1,09           | 0,4306                         |               | 1,06               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,21          | 0,4314 |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 220      | 56,7 | 166        | 75,5  | 202                 | 51,9 | 147        | 72,8 | 1,15                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,78          | 0,027              | Algorithm converged. | -0,057       | 0,111         | 1,04               | Algorithm converged.               | 0,93         | 1,16           | 0,5306                         | 0,3182        | 0,96               | Algorithm converged. | 0,86         | 1,08          | 0,5299 |
|       |  | >= 80 kg            | 138      | 35,6 | 93         | 67,4  | 131                 | 33,7 | 94         | 71,8 | 0,81                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48         | 1,37          | -0,044             | Algorithm converged. | -0,153       | 0,066         | 0,94               | Algorithm converged.               | 0,80         | 1,10           | 0,4368                         |               | 1,06               | Algorithm converged. | 0,91         | 1,25          | 0,4379 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 28       | 7,2  | 20         | 71,4  | 30                  | 7,7  | 26         | 86,7 | 0,38                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10         | 1,46          | -0,152             | Algorithm converged. | -0,359       | 0,054         | 0,82               | Algorithm converged.               | 0,63         | 1,08           | 0,1652                         | 0,0862        | 1,21               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,59          | 0,1558 |
|       |  | A/H3                | 165      | 42,5 | 115        | 69,7  | 159                 | 40,9 | 119        | 74,8 | 0,77                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47         | 1,26          | -0,051             | Algorithm converged. | -0,148       | 0,046         | 0,93               | Algorithm converged.               | 0,81         | 1,07           | 0,3013                         |               | 1,07               | Algorithm converged. | 0,94         | 1,23          | 0,3020 |
|       |  | B                   | 154      | 39,7 | 115        | 74,7  | 130                 | 33,4 | 88         | 67,7 | 1,41                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84         | 2,36          | 0,070              | Algorithm converged. | -0,036       | 0,176         | 1,10               | Algorithm converged.               | 0,95         | 1,28           | 0,2002                         |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,78         | 1,05          | 0,1949 |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,8  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,6  | 8          | 57,1 | 3,37                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 21,73         | 0,247              | Algorithm converged. | -0,098       | 0,592         | 1,43               | Algorithm converged.               | 0,84         | 2,44           | 0,1863                         |               | 0,70               | Algorithm converged. | 0,41         | 1,19          | 0,1983 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 193      | 49,7 | 135        | 69,9  | 189                 | 48,6 | 145        | 76,7 | 0,71                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 1,12          | -0,068             | Algorithm converged. | -0,156       | 0,021         | 0,91               | Algorithm converged.               | 0,81         | 1,03           | 0,1355                         | 0,0577        | 1,10               | Algorithm converged. | 0,97         | 1,24          | 0,1352 |
|       |  | B                   | 154      | 39,7 | 115        | 74,7  | 130                 | 33,4 | 88         | 67,7 | 1,41                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84         | 2,36          | 0,070              | Algorithm converged. | -0,036       | 0,176         | 1,10               | Algorithm converged.               | 0,95         | 1,28           | 0,2002                         |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,78         | 1,05          | 0,1949 |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,8  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,6  | 8          | 57,1 | 3,37                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 21,73         | 0,247              | Algorithm converged. | -0,098       | 0,592         | 1,43               | Algorithm converged.               | 0,84         | 2,44           | 0,1863                         |               | 0,70               | Algorithm converged. | 0,41         | 1,19          | 0,1983 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 166      | 42,8 | 127        | 76,5  | 131                 | 33,7 | 99         | 75,6 | 1,05                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 1,80          | 0,009              | Algorithm converged. | -0,089       | 0,107         | 1,01               | Algorithm converged.               | 0,89         | 1,15           | 0,8518                         | 0,6936        | 0,99               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,12          | 0,8517 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 191      | 49,2 | 131        | 68,6  | 202                 | 51,9 | 142        | 70,3 | 0,92                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 1,42          | -0,017             | Algorithm converged. | -0,108       | 0,074         | 0,98               | Algorithm converged.               | 0,86         | 1,11           | 0,7131                         |               | 1,02               | Algorithm converged. | 0,90         | 1,17          | 0,7132 |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |   | NE           | NE            | NE                 |                      | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE            | NE     |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                                |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 64       | 16,5 | 47         | 73,4 | 56                  | 14,4 | 38         | 67,9 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,88         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,108        | 0,219        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,37         | 0,5059         | 0,4589                         | 0,92     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,17         | 0,5040       |
|       |   | No   | 294      | 75,8 | 212        | 72,1 | 277                 | 71,2 | 203        | 73,3 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,36         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,085        | 0,061        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,09         | 0,7524         |                                | 1,02     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,12         | 0,7528       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 131      | 33,8 | 91         | 69,5 | 119                 | 30,6 | 90         | 75,6 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,28         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,172        | 0,049        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,07         | 0,2749         | 0,3754                         | 1,09     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,27         | 0,2771       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 104      | 26,8 | 79         | 76,0 | 84                  | 21,6 | 59         | 70,2 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,56         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,070        | 0,185        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,29         | 0,3837         |                                | 0,92     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,10         | 0,3785       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 77       | 19,8 | 54         | 70,1 | 92                  | 23,7 | 67         | 72,8 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,71         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,164        | 0,110        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,17         | 0,7000         |                                | 1,04     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,26         | 0,6995       |
|       |   | Missing  | 46       | 11,9 | 35         | 76,1 | 38                  | 9,8  | 25         | 65,8 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 4,29         | 0,103         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,298        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,53         | 0,3100         |                                | 0,86     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,14         | 0,3013       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 86       | 22,2 | 64         | 74,4 | 89                  | 22,9 | 65         | 73,0 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,11         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,117        | 0,144        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,22         | 0,8351         | 0,8138                         | 0,98     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,17         | 0,8356       |
|       |   | No   | 272      | 70,1 | 195        | 71,7 | 244                 | 62,7 | 176        | 72,1 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,44         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,082        | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,11         | 0,9116         |                                | 1,01     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,9117       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,1 | 60         | 81,1 | 64                  | 16,5 | 43         | 67,2 | 2,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 4,57         | 0,139         | Algorithm converged. | -0,007        | 0,285        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,48         | 0,0703         | 0,0912                         | 0,83     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,02         | 0,0623       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 31       | 8,0  | 24         | 77,4 | 29                  | 7,5  | 25         | 86,2 | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 2,12         | -0,088        | Algorithm converged. | -0,281        | 0,106        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,14         | 0,3788         |                                | 1,11     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,41         | 0,3834       |
|       |   | Other  | 253      | 65,2 | 175        | 69,2 | 240                 | 61,7 | 173        | 72,1 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,28         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,110        | 0,051        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,08         | 0,4776         |                                | 1,04     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,17         | 0,4784       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 140      | 36,1 | 98         | 70,0 | 130                 | 33,4 | 94         | 72,3 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,51         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,131        | 0,085        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,13         | 0,6756         | 0,5930                         | 1,03     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,20         | 0,6765       |
|       |   | No   | 218      | 56,2 | 161        | 73,9 | 203                 | 52,2 | 147        | 72,4 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,66         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,070        | 0,099        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,15         | 0,7394         |                                | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,10         | 0,7394       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 112      | 28,9 | 82         | 73,2 | 113                 | 29,0 | 82         | 72,6 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,86         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,110        | 0,123        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,18         | 0,9130         | 0,8935                         | 0,99     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,16         | 0,9131       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |               |                      |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               |               |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               |                    | Relative Risk |                      |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |      |      |        |
|       |  | No    | 246      | 63,4 | 177        | 72,0 | 220                 | 56,6 | 159        | 72,3 | 0,98                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 1,48          | -0,003             |               | Algorithm converged. | -0,085        | 0,078              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,11          | 0,9384             |              | 1,00         |               | Algorithm converged. | 0,90 | 1,12 | 0,9385 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 14       | 3,6  | 8          | 57,1 | 14                  | 3,6  | 11         | 78,6 | 0,36                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07         | 1,91          | -0,214             |               | Algorithm converged. | -0,551        | 0,122              | 0,73                               |              | Algorithm converged. | 0,43                          | 1,24          | 0,2387             | 0,2122       | 1,37         |               | Algorithm converged. | 0,81 | 2,34 | 0,2332 |
|       |  | No    | 344      | 88,7 | 251        | 73,0 | 319                 | 82,0 | 230        | 72,1 | 1,04                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,47          | 0,009              |               | Algorithm converged. | -0,059        | 0,077              | 1,01                               |              | Algorithm converged. | 0,92                          | 1,11          | 0,8032             |              | 0,99         |               | Algorithm converged. | 0,90 | 1,09 | 0,8033 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,6  | 15         | 83,3 | 27                  | 6,9  | 17         | 63,0 | 2,94                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68         | 12,73         | 0,204              |               | Algorithm converged. | -0,047        | 0,454              | 1,32                               |              | Algorithm converged. | 0,93                          | 1,89          | 0,1222             | 0,1172       | 0,76         |               | Algorithm converged. | 0,53 | 1,08 | 0,1442 |
|       |  | No    | 340      | 87,6 | 244        | 71,8 | 306                 | 78,7 | 224        | 73,2 | 0,93                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 1,32          | -0,014             |               | Algorithm converged. | -0,083        | 0,055              | 0,98                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,08          | 0,6826             |              | 1,02         |               | Algorithm converged. | 0,93 | 1,12 | 0,6832 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 40       | 10,3 | 30         | 75,0 | 42                  | 10,8 | 27         | 64,3 | 1,67                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 4,33          | 0,107              |               | Algorithm converged. | -0,090        | 0,305              | 1,17                               |              | Algorithm converged. | 0,87                          | 1,56          | 0,2938             | 0,2559       | 0,86         |               | Algorithm converged. | 0,64 | 1,14 | 0,2951 |
|       |  | No    | 318      | 82,0 | 229        | 72,0 | 291                 | 74,8 | 214        | 73,5 | 0,93                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 1,32          | -0,015             |               | Algorithm converged. | -0,086        | 0,055              | 0,98                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,08          | 0,6722             |              | 1,02         |               | Algorithm converged. | 0,93 | 1,13 | 0,6728 |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 105      | 27,1 | 84         | 80,0 | 93                  | 23,9 | 68         | 73,1 | 1,47                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 2,85          | 0,069              |               | Algorithm converged. | -0,049        | 0,187              | 1,09                               |              | Algorithm converged. | 0,94                          | 1,28          | 0,2584             | 0,1798       | 0,91         |               | Algorithm converged. | 0,78 | 1,07 | 0,2537 |
|       |  | No    | 253      | 65,2 | 175        | 69,2 | 240                 | 61,7 | 173        | 72,1 | 0,87                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59         | 1,28          | -0,029             |               | Algorithm converged. | -0,110        | 0,051              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,86                          | 1,08          | 0,4776             |              | 1,04         |               | Algorithm converged. | 0,93 | 1,17 | 0,4784 |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 9        | 2,3  | 5          | 55,6 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,18                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02         | 2,12          | -0,319             |               | Algorithm converged. | -0,717        | 0,078              | 0,63                               |              | Algorithm converged. | 0,33                          | 1,20          | 0,1644             | 0,1332       | 1,57         |               | Algorithm converged. | 0,83 | 2,99 | 0,1616 |
|       |  | No    | 349      | 89,9 | 254        | 72,8 | 325                 | 83,5 | 234        | 72,0 | 1,04                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,46          | 0,008              |               | Algorithm converged. | -0,060        | 0,075              | 1,01                               |              | Algorithm converged. | 0,92                          | 1,11          | 0,8212             |              | 0,99         |               | Algorithm converged. | 0,90 | 1,09 | 0,8212 |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 48       | 12,4 | 40         | 83,3 | 45                  | 11,6 | 35         | 77,8 | 1,43                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51         | 4,02          | 0,056              |               | Algorithm converged. | -0,105        | 0,216              | 1,07                               |              | Algorithm converged. | 0,88                          | 1,31          | 0,5011             | 0,4767       | 0,93         |               | Algorithm converged. | 0,76 | 1,14 | 0,5003 |
|       |  | No    | 310      | 79,9 | 219        | 70,6 | 288                 | 74,0 | 206        | 71,5 | 0,96                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 1,36          | -0,009             |               | Algorithm converged. | -0,082        | 0,064              | 0,99                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,09          | 0,8119             |              | 1,01         |               | Algorithm converged. | 0,91 | 1,12 | 0,8122 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 32       | 8,2  | 20         | 62,5 | 39                  | 10,0 | 26         | 66,7 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 2,21         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,265        | 0,182        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,33         | 0,7164         | 0,7144                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,51         | 0,7165        |
|           |   | No                   | 326      | 84,0 | 239        | 73,3 | 294                 | 75,6 | 215        | 73,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,44         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,068        | 0,072        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,10         | 0,9589         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,10         | 0,9589        |
| 144 Hours | All   | n/a                  | 347      | 89,4 | 271        | 78,1 | 330                 | 84,8 | 256        | 77,6 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,48         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8701         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,08         | 0,8702        |
|           | Sex   | Male                 | 173      | 44,6 | 144        | 83,2 | 161                 | 41,4 | 132        | 82,0 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,92         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,069        | 0,094        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,12         | 0,7636         | 0,8049                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,09         | 0,7636        |
|           |   | Female               | 174      | 44,8 | 127        | 73,0 | 169                 | 43,4 | 124        | 73,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,58         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,098        | 0,090        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,13         | 0,9360         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,14         | 0,9361        |
|           | Age   | < 18 years           | 10       | 2,6  | 5          | 50,0 | 14                  | 3,6  | 12         | 85,7 | 0,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,16         | -0,357        | Algorithm converged. | -0,717        | 0,003        | 0,58          | Algorithm converged. | 0,30                               | 1,12         | 0,1071         | 0,1872                        | 1,71          | Algorithm converged. | 0,89         | 3,30         | 0,0632        |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 232      | 59,8 | 181        | 78,0 | 226                 | 58,1 | 177        | 78,3 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,53         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,078        | 0,073        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9378         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,11         | 0,9379        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 79       | 20,4 | 64         | 81,0 | 69                  | 17,7 | 51         | 73,9 | 1,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 3,28         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,064        | 0,206        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,31         | 0,3076         |                               | 0,91          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,09         | 0,3022        |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,7  | 21         | 80,8 | 21                  | 5,4  | 16         | 76,2 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 5,32         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,191        | 0,283        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,44         | 0,7066         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,70         | 1,28         | 0,7060        |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 168      | 43,3 | 151        | 89,9 | 170                 | 43,7 | 145        | 85,3 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,95         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,024        | 0,116        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2018         | 0,3077                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,03         | 0,2019        |
|           |   | >= 15                | 179      | 46,1 | 120        | 67,0 | 160                 | 41,1 | 111        | 69,4 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,42         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,123        | 0,076        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,12         | 0,6444         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,20         | 0,6454        |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 145      | 37,4 | 128        | 88,3 | 136                 | 35,0 | 116        | 85,3 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,60         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,109        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,13         | 0,4621         | 0,4965                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,06         | 0,4609        |
|           |   | Rest of the world    | 202      | 52,1 | 143        | 70,8 | 194                 | 49,9 | 140        | 72,2 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,45         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,103        | 0,075        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,11         | 0,7622         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,15         | 0,7626        |
|           | Body weight                                   | < 80 kg              | 211      | 54,4 | 169        | 80,1 | 198                 | 50,9 | 158        | 79,8 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,65         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,081        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,9403         | 0,9409                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,10         | 0,9403        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=388)  |      |            |       | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                                | CMH Test      |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 80 kg                                 | 136      | 35,1 | 102        | 75,0  | 132                 | 33,9 | 98         | 74,2 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,80         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,097        | 0,112        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,16         | 0,8867         |                                | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,14         | 0,8869        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 28       | 7,2  | 20         | 71,4  | 30                  | 7,7  | 27         | 90,0 | 0,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 1,18         | -0,186        | Algorithm converged. | -0,385        | 0,013        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,03         | 0,0849         | 0,2596                         | 1,26          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,64         | 0,0739        |
|       |  | A/H3                                     | 162      | 41,8 | 125        | 77,2  | 160                 | 41,1 | 122        | 76,3 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,76         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,083        | 0,101        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,14         | 0,8468         |                                | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,11         | 0,8470        |
|       |  | B  | 146      | 37,6 | 117        | 80,1  | 127                 | 32,6 | 97         | 76,4 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,22         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,136        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,19         | 0,4549         |                                | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,08         | 0,4525        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,8  | 9          | 81,8  | 13                  | 3,3  | 10         | 76,9 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 10,01        | 0,049         | Algorithm converged. | -0,274        | 0,372        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,60         | 0,7668         |                                | 0,94          | Algorithm converged. | 0,63         | 1,41         | 0,7733        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 190      | 49,0 | 145        | 76,3  | 190                 | 48,8 | 149        | 78,4 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,43         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,105        | 0,063        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,09         | 0,6240         | 0,6502                         | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,15         | 0,6243        |
|       |  | B  | 146      | 37,6 | 117        | 80,1  | 127                 | 32,6 | 97         | 76,4 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,22         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,136        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,19         | 0,4549         |                                | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,08         | 0,4525        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,8  | 9          | 81,8  | 13                  | 3,3  | 10         | 76,9 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 10,01        | 0,049         | Algorithm converged. | -0,274        | 0,372        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,60         | 0,7668         |                                | 0,94          | Algorithm converged. | 0,63         | 1,41         | 0,7733        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 158      | 40,7 | 135        | 85,4  | 132                 | 33,9 | 109        | 82,6 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,33         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,114        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,15         | 0,5094         | 0,4017                         | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,07         | 0,5064        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 188      | 48,5 | 135        | 71,8  | 198                 | 50,9 | 147        | 74,2 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,39         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,113        | 0,064        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,09         | 0,5907         |                                | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,17         | 0,5906        |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 66       | 17,0 | 53         | 80,3  | 56                  | 14,4 | 44         | 78,6 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 2,68         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,127        | 0,161        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,23         | 0,8140         | 0,8530                         | 0,98          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,17         | 0,8141        |
|       |  | No                                       | 281      | 72,4 | 218        | 77,6  | 274                 | 70,4 | 212        | 77,4 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,51         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,072        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,10         | 0,9533         |                                | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,09         | 0,9533        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 128      | 33,0 | 102        | 79,7  | 118                 | 30,3 | 97         | 82,2 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,61         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,123        | 0,073        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,09         | 0,6153         | 0,5098                         | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,16         | 0,6168        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 103      | 26,5 | 81         | 78,6  | 82                  | 21,1 | 59         | 72,0 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,82         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,192        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,29         | 0,3011         |                                | 0,91          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,08         | 0,2934        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 73       | 18,8 | 57         | 78,1  | 94                  | 24,2 | 74         | 78,7 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 2,02         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,132        | 0,119        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,16         | 0,9205         |                                | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,18         | 0,9206        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level  | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-----------|---|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|           |   |        | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |   | No     | 329      | 84,8 | 256        | 77,8 | 303                 | 77,9 | 237        | 78,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,42         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,069        | 0,061        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9019         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09         | 0,9020        |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 41       | 10,6 | 34         | 82,9 | 43                  | 11,1 | 34         | 79,1 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 3,85         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,129        | 0,206        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,29         | 0,6524         | 0,6859                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,17         | 0,6547        |
|           |   | No     | 306      | 78,9 | 237        | 77,5 | 287                 | 73,8 | 222        | 77,4 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,48         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,068        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9770         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9770        |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 105      | 27,1 | 85         | 81,0 | 90                  | 23,1 | 67         | 74,4 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,88         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,182        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,27         | 0,2815         | 0,2346                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,07         | 0,2757        |
|           |   | No     | 242      | 62,4 | 186        | 76,9 | 240                 | 61,7 | 189        | 78,8 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,38         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,093        | 0,055        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,07         | 0,6176         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,13         | 0,6179        |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 10       | 2,6  | 7          | 70,0 | 7                   | 1,8  | 6          | 85,7 | 0,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,80         | -0,157        | Algorithm converged. | -0,542        | 0,227        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,49                               | 1,35         | 0,4328         | 0,4219                        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,74         | 2,03         | 0,4658        |
|           |   | No     | 337      | 86,9 | 264        | 78,3 | 323                 | 83,0 | 250        | 77,4 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,53         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,7715         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,07         | 0,7716        |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 43       | 11,1 | 39         | 90,7 | 47                  | 12,1 | 38         | 80,9 | 2,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 8,14         | 0,098         | Algorithm converged. | -0,044        | 0,241        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,33         | 0,1823         | 0,1983                        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,06         | 0,1869        |
|           |   | No     | 304      | 78,4 | 232        | 76,3 | 283                 | 72,8 | 218        | 77,0 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,41         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,076        | 0,061        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8375         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,10         | 0,8378        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 29       | 7,5  | 20         | 69,0 | 39                  | 10,0 | 24         | 61,5 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 3,84         | 0,074         | Algorithm converged. | -0,153        | 0,302        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,59         | 0,5212         | 0,5006                        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,63         | 1,26         | 0,5293        |
|           |   | No     | 318      | 82,0 | 251        | 78,9 | 291                 | 74,8 | 232        | 79,7 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,41         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,072        | 0,056        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,8089         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,10         | 0,8092        |
| 168 Hours | All   | n/a    | 342      | 88,1 | 274        | 80,1 | 333                 | 85,6 | 265        | 79,6 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,51         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,066        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8619         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,8619        |
|           | Sex   | Male   | 175      | 45,1 | 145        | 82,9 | 165                 | 42,4 | 140        | 84,8 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,54         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,098        | 0,058        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,07         | 0,6177         | 0,4321                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,12         | 0,6187        |
|           |   | Female | 167      | 43,0 | 129        | 77,2 | 168                 | 43,2 | 125        | 74,4 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,93         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,120        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5439         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,09         | 0,5443        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |                      |                    |              |              |               |      |  |                      |      |      |        |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|------|--|----------------------|------|------|--------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |                      |                    |              |              |               |      |  |                      |      |      |        |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |      |  |                      |      |      |        |
|       | Age                                      | < 18 years           | 12       | 3,1  | 7          | 58,3 | 15                  | 3,9  | 13         | 86,7 | 0,22                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03               | 1,41         | -0,283       |               | Algorithm converged. | -0,611                             | 0,044        | 0,67           |                               | Algorithm converged. | 0,40               | 1,13         | 0,1340       | 0,1102        | 1,49 |  | Algorithm converged. | 0,89 | 2,49 | 0,1014 |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 229      | 59,0 | 183        | 79,9 | 225                 | 57,8 | 184        | 81,8 | 0,89                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56               | 1,42         | -0,019       |               | Algorithm converged. | -0,091                             | 0,054        | 0,98           |                               | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,6136       |               | 1,02 |  | Algorithm converged. | 0,94 | 1,12 | 0,6141 |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 76       | 19,6 | 64         | 84,2 | 72                  | 18,5 | 53         | 73,6 | 1,91                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85               | 4,29         | 0,106        |               | Algorithm converged. | -0,025                             | 0,237        | 1,14           |                               | Algorithm converged. | 0,97               | 1,35         | 0,1190       |               | 0,87 |  | Algorithm converged. | 0,74 | 1,04 | 0,1145 |
|       |  | >= 75 years          | 25       | 6,4  | 20         | 80,0 | 21                  | 5,4  | 15         | 71,4 | 1,60                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41               | 6,25         | 0,086        |               | Algorithm converged. | -0,163                             | 0,335        | 1,12           |                               | Algorithm converged. | 0,80               | 1,56         | 0,5061       |               | 0,89 |  | Algorithm converged. | 0,64 | 1,25 | 0,5019 |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 165      | 42,5 | 148        | 89,7 | 177                 | 45,5 | 150        | 84,7 | 1,57                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82               | 3,00         | 0,050        |               | Algorithm converged. | -0,021                             | 0,120        | 1,06           |                               | Algorithm converged. | 0,98               | 1,15         | 0,1701       | 0,2485        | 0,94 |  | Algorithm converged. | 0,87 | 1,02 | 0,1724 |
|       |  | >= 15                | 177      | 45,6 | 126        | 71,2 | 156                 | 40,1 | 115        | 73,7 | 0,88                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54               | 1,43         | -0,025       |               | Algorithm converged. | -0,121                             | 0,071        | 0,97           |                               | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,6053       |               | 1,04 |  | Algorithm converged. | 0,91 | 1,18 | 0,6067 |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 145      | 37,4 | 128        | 88,3 | 131                 | 33,7 | 112        | 85,5 | 1,28                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63               | 2,58         | 0,028        |               | Algorithm converged. | -0,052                             | 0,108        | 1,03           |                               | Algorithm converged. | 0,94               | 1,13         | 0,4962       | 0,4704        | 0,97 |  | Algorithm converged. | 0,88 | 1,06 | 0,4943 |
|       |  | Rest of the world    | 197      | 50,8 | 146        | 74,1 | 202                 | 51,9 | 153        | 75,7 | 0,92                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58               | 1,44         | -0,016       |               | Algorithm converged. | -0,101                             | 0,069        | 0,98           |                               | Algorithm converged. | 0,87               | 1,10         | 0,7072       |               | 1,02 |  | Algorithm converged. | 0,91 | 1,14 | 0,7074 |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 209      | 53,9 | 170        | 81,3 | 198                 | 50,9 | 157        | 79,3 | 1,14                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70               | 1,86         | 0,020        |               | Algorithm converged. | -0,057                             | 0,098        | 1,03           |                               | Algorithm converged. | 0,93               | 1,13         | 0,6042       | 0,5446        | 0,97 |  | Algorithm converged. | 0,89 | 1,07 | 0,6040 |
|       |  | >= 80 kg             | 133      | 34,3 | 104        | 78,2 | 135                 | 34,7 | 108        | 80,0 | 0,90                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50               | 1,62         | -0,018       |               | Algorithm converged. | -0,115                             | 0,079        | 0,98           |                               | Algorithm converged. | 0,86               | 1,11         | 0,7165       |               | 1,02 |  | Algorithm converged. | 0,90 | 1,16 | 0,7169 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 26       | 6,7  | 18         | 69,2 | 28                  | 7,2  | 25         | 89,3 | 0,27                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06               | 1,16         | -0,201       |               | Algorithm converged. | -0,412                             | 0,011        | 0,78           |                               | Algorithm converged. | 0,58               | 1,03         | 0,0819       | 0,2534        | 1,29 |  | Algorithm converged. | 0,97 | 1,72 | 0,0701 |
|       |  | A/H3                 | 160      | 41,2 | 126        | 78,8 | 159                 | 40,9 | 123        | 77,4 | 1,08                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64               | 1,84         | 0,014        |               | Algorithm converged. | -0,077                             | 0,105        | 1,02           |                               | Algorithm converged. | 0,91               | 1,14         | 0,7640       |               | 0,98 |  | Algorithm converged. | 0,87 | 1,10 | 0,7643 |
|       |  | B                    | 146      | 37,6 | 121        | 82,9 | 133                 | 34,2 | 106        | 79,7 | 1,23                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67               | 2,25         | 0,032        |               | Algorithm converged. | -0,060                             | 0,123        | 1,04           |                               | Algorithm converged. | 0,93               | 1,16         | 0,4981       |               | 0,96 |  | Algorithm converged. | 0,86 | 1,08 | 0,4968 |
|       |  | Miscellaneous        | 10       | 2,6  | 9          | 90,0 | 13                  | 3,3  | 11         | 84,6 | 1,64                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13               | 21,10        | 0,054        |               | Algorithm converged. | -0,216                             | 0,324        | 1,06           |                               | Algorithm converged. | 0,78               | 1,45         | 0,6970       |               | 0,94 |  | Algorithm converged. | 0,69 | 1,28 | 0,7101 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 186      | 47,9 | 144        | 77,4 | 187                 | 48,1 | 148        | 79,1 | 0,90                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55               | 1,48         | -0,017       |               | Algorithm converged. | -0,101                             | 0,066        | 0,98           |                               | Algorithm converged. | 0,88               | 1,09         | 0,6863       | 0,7028        | 1,02 |  | Algorithm converged. | 0,92 | 1,14 | 0,6866 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=388)  |      |            |       | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |                      |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                                |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |                      | Relative Risk      |                                    |              |                      | CMH Test                       |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       |  | B  | 146      | 37,6 | 121        | 82,9  | 133                 | 34,2 | 106        | 79,7 | 1,23                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67               | 2,25         | 0,032        | Algorithm converged. | -0,060             | 0,123                              | 1,04         | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,16          | 0,4981             |              | 0,96         | Algorithm converged. | 0,86 | 1,08 | 0,4968 |
|       |  | Miscellaneous  | 10       | 2,6  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,3  | 11         | 84,6 | 1,64                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13               | 21,10        | 0,054        | Algorithm converged. | -0,216             | 0,324                              | 1,06         | Algorithm converged. | 0,78                           | 1,45          | 0,6970             |              | 0,94         | Algorithm converged. | 0,69 | 1,28 | 0,7101 |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 156      | 40,2 | 130        | 83,3  | 132                 | 33,9 | 109        | 82,6 | 1,06                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57               | 1,95         | 0,008        | Algorithm converged. | -0,080             | 0,095                              | 1,01         | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,12          | 0,8649             | 0,8636       | 0,99         | Algorithm converged. | 0,89 | 1,10 | 0,8649 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 185      | 47,7 | 143        | 77,3  | 201                 | 51,7 | 156        | 77,6 | 0,98                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61               | 1,58         | -0,003       | Algorithm converged. | -0,087             | 0,080                              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,89                           | 1,11          | 0,9411             |              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,90 | 1,12 | 0,9412 |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | NE                             | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   | NE   | NE     |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 63       | 16,2 | 51         | 81,0  | 57                  | 14,7 | 45         | 78,9 | 1,13                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46               | 2,77         | 0,020        | Algorithm converged. | -0,123             | 0,164                              | 1,03         | Algorithm converged. | 0,86                           | 1,23          | 0,7845             | 0,8249       | 0,98         | Algorithm converged. | 0,81 | 1,17 | 0,7848 |
|       |  | No   | 279      | 71,9 | 223        | 79,9  | 276                 | 71,0 | 220        | 79,7 | 1,01                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67               | 1,53         | 0,002        | Algorithm converged. | -0,065             | 0,069                              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,09          | 0,9489             |              | 1,00         | Algorithm converged. | 0,92 | 1,08 | 0,9490 |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 127      | 32,7 | 100        | 78,7  | 122                 | 31,4 | 105        | 86,1 | 0,60                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31               | 1,17         | -0,073       | Algorithm converged. | -0,167             | 0,021                              | 0,91         | Algorithm converged. | 0,82                           | 1,03          | 0,1301             | 0,1246       | 1,09         | Algorithm converged. | 0,97 | 1,23 | 0,1305 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 99       | 25,5 | 81         | 81,8  | 83                  | 21,3 | 63         | 75,9 | 1,43                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70               | 2,93         | 0,059        | Algorithm converged. | -0,060             | 0,178                              | 1,08         | Algorithm converged. | 0,93                           | 1,26          | 0,3355             |              | 0,93         | Algorithm converged. | 0,80 | 1,08 | 0,3295 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 72       | 18,6 | 59         | 81,9  | 91                  | 23,4 | 69         | 75,8 | 1,45                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67               | 3,12         | 0,061        | Algorithm converged. | -0,064             | 0,186                              | 1,08         | Algorithm converged. | 0,92                           | 1,27          | 0,3380             |              | 0,93         | Algorithm converged. | 0,79 | 1,08 | 0,3462 |
|       |  | Missing  | 44       | 11,3 | 34         | 77,3  | 37                  | 9,5  | 28         | 75,7 | 1,09                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39               | 3,06         | 0,016        | Algorithm converged. | -0,170             | 0,202                              | 1,02         | Algorithm converged. | 0,80                           | 1,30          | 0,8662             |              | 0,98         | Algorithm converged. | 0,77 | 1,25 | 0,8666 |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 82       | 21,1 | 64         | 78,0  | 90                  | 23,1 | 66         | 73,3 | 1,29                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64               | 2,61         | 0,047        | Algorithm converged. | -0,081             | 0,175                              | 1,06         | Algorithm converged. | 0,90                           | 1,26          | 0,4709             | 0,4302       | 0,94         | Algorithm converged. | 0,79 | 1,11 | 0,4734 |
|       |  | No   | 260      | 67,0 | 210        | 80,8  | 243                 | 62,5 | 199        | 81,9 | 0,93                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59               | 1,46         | -0,011       | Algorithm converged. | -0,079             | 0,057                              | 0,99         | Algorithm converged. | 0,91                           | 1,07          | 0,7464             |              | 1,01         | Algorithm converged. | 0,93 | 1,10 | 0,7469 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 70       | 18,0 | 58         | 82,9  | 63                  | 16,2 | 43         | 68,3 | 2,25                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99               | 5,09         | 0,146        | Algorithm converged. | 0,001              | 0,291                              | 1,21         | Algorithm converged. | 0,99                           | 1,48          | 0,0565             | 0,0955       | 0,82         | Algorithm converged. | 0,67 | 1,01 | 0,0500 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 31       | 8,0  | 26         | 83,9  | 30                  | 7,7  | 25         | 83,3 | 1,04                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27               | 4,03         | 0,005        | Algorithm converged. | -0,180             | 0,191                              | 1,01         | Algorithm converged. | 0,81                           | 1,26          | 0,9548             |              | 0,99         | Algorithm converged. | 0,80 | 1,24 | 0,9552 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Other | 241      | 62,1 | 190        | 78,8 | 240                 | 61,7 | 197        | 82,1 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,28         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,103        | 0,038        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,05         | 0,3698         |                               |          | 1,04                 | Algorithm converged. | 0,95         | 1,14         | 0,3700        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 131      | 33,8 | 101        | 77,1 | 123                 | 31,6 | 100        | 81,3 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,42         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,142        | 0,058        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,08         | 0,4094         | 0,2346                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,93                 | 1,20         | 0,4111       |               |
|       |  | No    | 211      | 54,4 | 173        | 82,0 | 210                 | 54,0 | 165        | 78,6 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,01         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,110        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,15         | 0,3785         |                               |          | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,87         | 1,05         | 0,3785        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 108      | 27,8 | 87         | 80,6 | 114                 | 29,3 | 87         | 76,3 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,45         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,150        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,21         | 0,4425         | 0,3990                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,83                 | 1,09         | 0,4441       |               |
|       |  | No    | 234      | 60,3 | 187        | 79,9 | 219                 | 56,3 | 178        | 81,3 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,46         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,086        | 0,059        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,08         | 0,7136         |                               |          | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,93         | 1,11         | 0,7141        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 14       | 3,6  | 10         | 71,4 | 15                  | 3,9  | 12         | 80,0 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 3,48         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,397        | 0,226        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,35         | 0,5942         | 0,5589                        | 1,12     | Algorithm converged. | 0,74                 | 1,70         | 0,5964       |               |
|       |  | No    | 328      | 84,5 | 264        | 80,5 | 318                 | 81,7 | 253        | 79,6 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,56         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,071        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7681         |                               |          | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,7682        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,4  | 13         | 76,5 | 25                  | 6,4  | 19         | 76,0 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 4,37         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,257        | 0,267        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,42         | 0,9719         | 0,9969                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,70                 | 1,40         | 0,9723       |               |
|       |  | No    | 325      | 83,8 | 261        | 80,3 | 308                 | 79,2 | 246        | 79,9 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,52         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,067        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8904         |                               |          | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,8905        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 40       | 10,3 | 34         | 85,0 | 47                  | 12,1 | 37         | 78,7 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 4,67         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,098        | 0,224        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,32         | 0,4467         | 0,4656                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,76                 | 1,13         | 0,4540       |               |
|       |  | No    | 302      | 77,8 | 240        | 79,5 | 286                 | 73,5 | 228        | 79,7 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,47         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,068        | 0,063        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9400         |                               |          | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9401        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 101      | 26,0 | 84         | 83,2 | 93                  | 23,9 | 68         | 73,1 | 1,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 3,64         | 0,101         | Algorithm converged. | -0,015        | 0,216        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,32         | 0,0952         | 0,0548                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,76                 | 1,02         | 0,0903       |               |
|       |  | No    | 241      | 62,1 | 190        | 78,8 | 240                 | 61,7 | 197        | 82,1 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,28         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,103        | 0,038        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,05         | 0,3698         |                               |          | 1,04                 | Algorithm converged. | 0,95         | 1,14         | 0,3700        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |   |                      |              |               |        |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|----------------------|--------------|---------------|--------|--------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |   |                      |              |               |        |        |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |        |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 10       | 2,6  | 9          | 90,0 | 7                   | 1,8  | 7          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                | NE                            | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                      |              |               |        | 0,4028 |
|           |   | No                   | 332      | 85,6 | 265        | 79,8 | 326                 | 83,8 | 258        | 79,1  | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 1,52         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8295         |                               |               | 0,99  | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07          | 0,8296 |        |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 44       | 11,3 | 39         | 88,6 | 47                  | 12,1 | 42         | 89,4  | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 3,46         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,136        | 0,121        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,15         | 0,9121         | 0,8201                        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,87                 | 1,17         | 0,9124        |        |        |
|           |   | No                   | 298      | 76,8 | 235        | 78,9 | 286                 | 73,5 | 223        | 78,0  | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 1,56         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,076        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,7946         |                               |               | 0,99  | Algorithm converged. | 0,91         | 1,08          | 0,7946 |        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 31       | 8,0  | 23         | 74,2 | 38                  | 9,8  | 27         | 71,1  | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 3,40         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,180        | 0,242        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,40         | 0,7703         | 0,7804                        | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,72                 | 1,28         | 0,7730        |        |        |
|           |   | No                   | 311      | 80,2 | 251        | 80,7 | 295                 | 75,8 | 238        | 80,7  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 1,50         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,063        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9927         |                               |               | 1,00  | Algorithm converged. | 0,92         | 1,08          | 0,9927 |        |
| 192 Hours | All   | n/a                  | 341      | 87,9 | 285        | 83,6 | 327                 | 84,1 | 280        | 85,6  | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 1,30         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,075        | 0,034        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,04         | 0,4630         |                               |               | 1,02  | Algorithm converged. | 0,96         | 1,09          | 0,4638 |        |
|           | Sex   | Male                 | 170      | 43,8 | 145        | 85,3 | 159                 | 40,9 | 138        | 86,8  | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47                     | 1,65         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,060        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,6949         | 0,8264                        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,93                 | 1,11         | 0,6958        |        |        |
|           |   | Female               | 171      | 44,1 | 140        | 81,9 | 168                 | 43,2 | 142        | 84,5  | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47                     | 1,46         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,106        | 0,053        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,07         | 0,5138         |                               |               | 1,03  | Algorithm converged. | 0,94         | 1,14          | 0,5144 |        |
|           | Age   | < 18 years           | 12       | 3,1  | 8          | 66,7 | 11                  | 2,8  | 11         | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                | NE                            | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                      |              |               |        | 0,0394 |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 227      | 58,5 | 187        | 82,4 | 225                 | 57,8 | 194        | 86,2  | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45                     | 1,24         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,105        | 0,029        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,03         | 0,2620         |                               |               | 1,05  | Algorithm converged. | 0,97         | 1,13          | 0,2621 |        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 76       | 19,6 | 68         | 89,5 | 70                  | 18,0 | 58         | 82,9  | 1,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 4,60         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,178        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,23         | 0,2523         |                               |               | 0,93  | Algorithm converged. | 0,81         | 1,06          | 0,2470 |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                                |               |                      |              |              |               |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                                |               |                      |              |              |               |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Irr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 75 years         | 26       | 6,7  | 22         | 84,6 | 21                  | 5,4  | 17         | 81,0 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 5,94         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,181        | 0,254        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,36         | 0,7429         |                                | 0,96          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,25         | 0,7424        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 167      | 43,0 | 153        | 91,6 | 170                 | 43,7 | 155        | 91,2 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,27         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,064        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,07         | 0,8854         | 0,4327                         | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,06         | 0,8856        |
|       |  | >= 15               | 174      | 44,8 | 132        | 75,9 | 157                 | 40,4 | 125        | 79,6 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,35         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,127        | 0,052        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,07         | 0,4113         |                                | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,18         | 0,4135        |
|       | Geographic region                        | Asia                | 140      | 36,1 | 128        | 91,4 | 129                 | 33,2 | 119        | 92,2 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 2,15         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,074        | 0,057        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,06         | 0,8061         | 0,6153                         | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08         | 0,8068        |
|       |  | Rest of the world   | 201      | 51,8 | 157        | 78,1 | 198                 | 50,9 | 161        | 81,3 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,34         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,111        | 0,047        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,06         | 0,4265         |                                | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,15         | 0,4269        |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 210      | 54,1 | 184        | 87,6 | 198                 | 50,9 | 177        | 89,4 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,55         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,05         | 0,5739         | 0,8403                         | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,09         | 0,5751        |
|       |  | >= 80 kg            | 131      | 33,8 | 101        | 77,1 | 129                 | 33,2 | 103        | 79,8 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,54         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,127        | 0,072        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,10         | 0,5903         |                                | 1,04          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,18         | 0,5910        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,0  | 20         | 74,1 | 30                  | 7,7  | 28         | 93,3 | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 1,09         | -0,193        | Algorithm converged. | -0,380        | -0,005       | 0,79          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,01         | 0,0621         | 0,2731                         | 1,26          | Algorithm converged. | 0,99         | 1,61         | 0,0484        |
|       |  | A/H3                | 161      | 41,5 | 132        | 82,0 | 160                 | 41,1 | 134        | 83,8 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,58         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,100        | 0,065        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,08         | 0,6753         |                                | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,13         | 0,6757        |
|       |  | B                   | 144      | 37,1 | 125        | 86,8 | 124                 | 31,9 | 107        | 86,3 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,11         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,087        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,9020         |                                | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,09         | 0,9020        |
|       |  | Miscellaneous       | 9        | 2,3  | 8          | 88,9 | 13                  | 3,3  | 11         | 84,6 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 18,95        | 0,043         | Algorithm converged. | -0,241        | 0,327        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,46         | 0,7679         |                                | 0,95          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,32         | 0,7790        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 188      | 48,5 | 152        | 80,9 | 190                 | 48,8 | 162        | 85,3 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,25         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,120        | 0,031        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,04         | 0,2540         | 0,6193                         | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,16         | 0,2534        |
|       |  | B                   | 144      | 37,1 | 125        | 86,8 | 124                 | 31,9 | 107        | 86,3 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,11         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,087        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,9020         |                                | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,09         | 0,9020        |
|       |  | Miscellaneous       | 9        | 2,3  | 8          | 88,9 | 13                  | 3,3  | 11         | 84,6 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 18,95        | 0,043         | Algorithm converged. | -0,241        | 0,327        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,46         | 0,7679         |                                | 0,95          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,32         | 0,7790        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 153      | 39,4 | 135        | 88,2 | 127                 | 32,6 | 112        | 88,2 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 2,08         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,076        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9905         | 0,4110                         | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9905        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Proportion of Patients Whose Symptoms Improved at Each Time Point  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=388)  |      |            |      | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |                      |                      |               |              |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |                      |                      |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|----------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |                      |                      | Relative Risk |              |                      |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test             |                      |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 113      | 29,1 | 97         | 85,8 | 113                 | 29,0 | 97         | 85,8 | 1,00                               |                    |                          |              | Algorithm converged. | -0,091               | 0,091         | 1,00         | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,11                               | 1,0000       | 0,5934         | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,11         | 1,0000       |
|       |  |       | No       | 228  | 58,8       | 188  | 82,5                | 214  | 55,0       | 183  | 85,5                               | 0,80               |                          |              |                      | Algorithm converged. | -0,099        | 0,038        | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,05         | 0,3806         |                               | 1,04                 | Algorithm converged. | 0,96         | 1,13         |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 11         | 73,3 | 12                  | 3,1  | 11         | 91,7 | 0,25                               |                    |                          |              | Algorithm converged. | -0,456               | 0,090         | 0,80         | Algorithm converged. | 0,56                 | 1,13                               | 0,2109       | 0,2462         | 1,25                          | Algorithm converged. | 0,88                 | 1,77         | 0,2318       |
|       |  |       | No       | 326  | 84,0       | 274  | 84,0                | 315  | 81,0       | 269  | 85,4                               | 0,90               |                          |              |                      | Algorithm converged. | -0,069        | 0,042        | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,05         | 0,6353         |                               | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,95         | 1,09         |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,4  | 13         | 76,5 | 26                  | 6,7  | 23         | 88,5 | 0,42                               |                    |                          |              | Algorithm converged. | -0,356               | 0,116         | 0,86         | Algorithm converged. | 0,64                 | 1,16                               | 0,3380       | 0,3797         | 1,16                          | Algorithm converged. | 0,86                 | 1,56         | 0,3034       |
|       |  |       | No       | 324  | 83,5       | 272  | 84,0                | 301  | 77,4       | 257  | 85,4                               | 0,90               |                          |              |                      | Algorithm converged. | -0,071        | 0,042        | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,05         | 0,6194         |                               | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,95         | 1,09         |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 42       | 10,8 | 35         | 83,3 | 47                  | 12,1 | 40         | 85,1 | 0,87                               |                    |                          |              | Algorithm converged. | -0,170               | 0,134         | 0,98         | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,17                               | 0,8192       | 0,9695         | 1,02                          | Algorithm converged. | 0,85                 | 1,22         | 0,8196       |
|       |  |       | No       | 299  | 77,1       | 250  | 83,6                | 280  | 72,0       | 240  | 85,7                               | 0,85               |                          |              |                      | Algorithm converged. | -0,080        | 0,038        | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,05         | 0,4826         |                               | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,96         | 1,10         |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 102      | 26,3 | 90         | 88,2 | 91                  | 23,4 | 75         | 82,4 | 1,60                               |                    |                          |              | Algorithm converged. | -0,042               | 0,158         | 1,07         | Algorithm converged. | 0,95                 | 1,21                               | 0,2590       | 0,0674         | 0,93                          | Algorithm converged. | 0,83                 | 1,05         | 0,2532       |
|       |  |       | No       | 239  | 61,6       | 195  | 81,6                | 236  | 60,7       | 205  | 86,9                               | 0,67               |                          |              |                      | Algorithm converged. | -0,118        | 0,013        | 0,94                 | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,02         | 0,1156         |                               | 1,06                 | Algorithm converged. | 0,98         | 1,15         |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 8        | 2,1  | 7          | 87,5 | 7                   | 1,8  | 6          | 85,7 | 1,17                               |                    |                          |              | Algorithm converged. | -0,328               | 0,364         | 1,02         | Algorithm converged. | 0,68                 | 1,52                               | 0,9195       | 0,8233         | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,66                 | 1,46         | 0,9219       |
|       |  |       | No       | 333  | 85,8       | 278  | 83,5                | 320  | 82,3       | 274  | 85,6                               | 0,85               |                          |              |                      | Algorithm converged. | -0,077        | 0,034        | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,04         | 0,4489         |                               | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,96         | 1,10         |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 45       | 11,6 | 41         | 91,1 | 49                  | 12,6 | 45         | 91,8 | 0,91                               |                    |                          |              | Algorithm converged. | -0,120               | 0,106         | 0,99         | Algorithm converged. | 0,88                 | 1,12                               | 0,9000       | 0,8146         | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,14         | 0,9003       |
|       |  |       | No       | 296  | 76,3       | 244  | 82,4                | 278  | 71,5       | 235  | 84,5                               | 0,86               |                          |              |                      | Algorithm converged. | -0,082        | 0,040        | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,05         | 0,4980         |                               | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,95         | 1,10         |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.









Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Cough

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |  |               |  |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|--|---------------|--|
|                                     |                      | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |
| Name                                | Level                | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |  |               |  |
| All                                 | n/a                  | 314                        | 80,9 | 290                 | 92,4  | 24       | 7,6  | 21,2          | 18,3                | 27,1                | 47,3           | 42,8                    | 52,7                    | 317                 | 81,5 | 287                 | 90,5  | 30       | 9,5  | 22,1          | 20,1                | 26,6                | 47,5           | 43,0                    | 55,4                    | 0,5019                             | 0,95         | 0,80         | 1,11         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4849           |  |               |  |
| Sex                                 | Male                 | 151                        | 38,9 | 148                 | 98,0  | 3        | 2,0  | 18,1          | 14,8                | 19,7                | 40,4           | 29,4                    | 47,3                    | 155                 | 39,8 | 143                 | 92,3  | 12       | 7,7  | 19,7          | 13,9                | 21,6                | 39,6           | 30,5                    | 47,0                    | 0,1179                             | 0,83         | 0,66         | 1,05         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1559       | 0,3794           |  |               |  |
|                                     | Female               | 163                        | 42,0 | 142                 | 87,1  | 21       | 12,9 | 31,1          | 22,8                | 39,5                | 55,6           | 45,6                    | 65,9                    | 162                 | 41,6 | 144                 | 88,9  | 18       | 11,1 | 30,1          | 22,1                | 35,9                | 55,7           | 48,7                    | 66,8                    | 0,6946                             | 1,05         | 0,83         | 1,32         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8957           |  |               |  |
| Age                                 | < 18 years           | 12                         | 3,1  | 8                   | 66,7  | 4        | 33,3 | 51,2          | 8,3                 | 65,9                | 79,7           | 30,1                    | NE                      | 11                  | 2,8  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 37,4          | 0,2                 | 68,5                | 68,5           | 21,1                    | 108,8                   | 0,1014                             | 2,20         | 0,84         | 5,75         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1672       | 0,2941           |  |               |  |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 213                        | 54,9 | 199                 | 93,4  | 14       | 6,6  | 19,8          | 17,7                | 26,3                | 44,9           | 41,3                    | 53,4                    | 223                 | 57,3 | 202                 | 90,6  | 21       | 9,4  | 21,6          | 18,6                | 25,8                | 45,8           | 39,6                    | 55,6                    | 0,7047                             | 0,96         | 0,79         | 1,17         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,6941           |  |               |  |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 69                         | 17,8 | 63                  | 91,3  | 6        | 8,7  | 26,9          | 15,3                | 35,2                | 44,6           | 39,4                    | 56,4                    | 62                  | 15,9 | 56                  | 90,3  | 6        | 9,7  | 28,4          | 19,3                | 38,3                | 52,3           | 40,2                    | 66,1                    | 0,3605                             | 0,84         | 0,59         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3790           |  |               |  |
|                                     | >= 75 years          | 20                         | 5,2  | 20                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 20,9          | 12,8                | 39,4                | 45,7           | 20,6                    | 63,6                    | 21                  | 5,4  | 18                  | 85,7  | 3        | 14,3 | 22,5          | 2,1                 | 43,7                | 47,0           | 22,5                    | 70,7                    | 0,2321                             | 0,67         | 0,34         | 1,30         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,6083           |  |               |  |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 131                        | 33,8 | 127                 | 96,9  | 4        | 3,1  | 17,9          | 15,2                | 20,8                | 39,5           | 30,1                    | 44,1                    | 145                 | 37,3 | 133                 | 91,7  | 12       | 8,3  | 18,6          | 9,6                 | 21,7                | 41,7           | 30,5                    | 49,4                    | 0,0629                             | 0,79         | 0,62         | 1,01         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0957       | 0,2619           |  |               |  |
|                                     | >= 15                | 183                        | 47,2 | 163                 | 89,1  | 20       | 10,9 | 29,0          | 19,8                | 36,8                | 60,1           | 49,1                    | 68,2                    | 172                 | 44,2 | 154                 | 89,5  | 18       | 10,5 | 28,4          | 21,9                | 35,9                | 55,8           | 45,8                    | 69,8                    | 0,7789                             | 1,03         | 0,83         | 1,29         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,9643           |  |               |  |
| Geographic region                   | Asia                 | 111                        | 28,6 | 107                 | 96,4  | 4        | 3,6  | 17,7          | 14,6                | 20,5                | 40,6           | 26,1                    | 50,0                    | 110                 | 28,3 | 101                 | 91,8  | 9        | 8,2  | 18,5          | 12,1                | 21,6                | 35,9           | 26,2                    | 48,8                    | 0,1978                             | 0,83         | 0,63         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3014       | 0,4628           |  |               |  |
|                                     | Rest of the world    | 203                        | 52,3 | 183                 | 90,1  | 20       | 9,9  | 29,3          | 22,1                | 33,5                | 51,9           | 44,5                    | 63,6                    | 207                 | 53,2 | 186                 | 89,9  | 21       | 10,1 | 28,1          | 21,6                | 31,9                | 54,8           | 46,2                    | 66,1                    | 0,9954                             | 1,00         | 0,82         | 1,23         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8114           |  |               |  |
| Body weight                         | < 80 kg              | 185                        | 47,7 | 169                 | 91,4  | 16       | 8,6  | 20,6          | 17,7                | 27,6                | 45,6           | 42,5                    | 52,8                    | 178                 | 45,8 | 165                 | 92,7  | 13       | 7,3  | 21,5          | 17,7                | 28,1                | 50,7           | 40,8                    | 55,7                    | 0,8772                             | 0,98         | 0,79         | 1,22         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5846       | 0,7232           |  |               |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Cough

|  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |      |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |      |               |    |        |        |    |
|--|---------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------------------|------|---------------|----|--------|--------|----|
|  |                     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      | Interaction Test |      | Peto-Prentice |    |        |        |    |
|  | >= 80 kg            | 129                        | 33,2 | 121                 | 93,8  | 8        | 6,2  | 22,2          | 18,1 | 31,1 | 47,3 | 38,0 | 59,7 | 139                 | 35,7 | 122                 | 87,8 | 17       | 12,2 | 23,7          | 20,8 | 29,5 | 46,7 | 38,3     | 62,8 | 0,4132                             | 0,90 | 0,70             | 1,16 |               |    |        | 0,5325 |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn             | 23                         | 5,9  | 20                  | 87,0  | 3        | 13,0 | 19,5          | 3,0  | 46,6 | 60,7 | 34,2 | 73,5 | 27                  | 6,9  | 25                  | 92,6 | 2        | 7,4  | 16,0          | 5,2  | 34,1 | 52,7 | 21,1     | 72,5 | 0,4430                             | 1,26 | 0,70             | 2,28 |               |    | 0,7531 | 0,5676 |    |
|  | A/H3                | 145                        | 37,4 | 132                 | 91,0  | 13       | 9,0  | 18,0          | 14,6 | 20,6 | 42,6 | 32,8 | 49,0 | 152                 | 39,1 | 136                 | 89,5 | 16       | 10,5 | 20,8          | 18,3 | 23,5 | 43,1 | 31,7     | 51,4 | 0,6085                             | 0,94 | 0,74             | 1,19 |               |    |        | 0,3828 |    |
|  | B                   | 136                        | 35,1 | 128                 | 94,1  | 8        | 5,9  | 27,1          | 21,3 | 35,2 | 51,9 | 44,9 | 62,4 | 126                 | 32,4 | 116                 | 92,1 | 10       | 7,9  | 30,5          | 20,0 | 39,5 | 57,1 | 47,0     | 66,9 | 0,3113                             | 0,88 | 0,68             | 1,13 |               |    |        | 0,4217 |    |
|  | Miscellaneous       | 10                         | 2,6  | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 30,1          | 15,1 | 39,4 | 39,4 | 15,1 | 67,8 | 12                  | 3,1  | 10                  | 83,3 | 2        | 16,7 | 25,5          | 7,0  | 26,6 | 28,9 | 21,5     | 94,8 | 0,8751                             | 0,93 | 0,38             | 2,27 |               |    |        | 0,7198 |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 168                        | 43,3 | 152                 | 90,5  | 16       | 9,5  | 18,1          | 15,1 | 20,6 | 43,7 | 37,4 | 51,7 | 179                 | 46,0 | 161                 | 89,9 | 18       | 10,1 | 20,8          | 18,1 | 23,5 | 43,7 | 32,5     | 52,7 | 0,8502                             | 0,98 | 0,78             | 1,22 |               |    | 0,8875 | 0,5403 |    |
|  | B                   | 136                        | 35,1 | 128                 | 94,1  | 8        | 5,9  | 27,1          | 21,3 | 35,2 | 51,9 | 44,9 | 62,4 | 126                 | 32,4 | 116                 | 92,1 | 10       | 7,9  | 30,5          | 20,0 | 39,5 | 57,1 | 47,0     | 66,9 | 0,3113                             | 0,88 | 0,68             | 1,13 |               |    |        | 0,4217 |    |
|  | Miscellaneous       | 10                         | 2,6  | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 30,1          | 15,1 | 39,4 | 39,4 | 15,1 | 67,8 | 12                  | 3,1  | 10                  | 83,3 | 2        | 16,7 | 25,5          | 7,0  | 26,6 | 28,9 | 21,5     | 94,8 | 0,8751                             | 0,93 | 0,38             | 2,27 |               |    |        | 0,7198 |    |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 140                        | 36,1 | 131                 | 93,6  | 9        | 6,4  | 18,2          | 14,5 | 22,2 | 43,1 | 37,4 | 50,0 | 121                 | 31,1 | 112                 | 92,6 | 9        | 7,4  | 21,5          | 17,3 | 30,5 | 46,1 | 38,3     | 64,6 | 0,2042                             | 0,85 | 0,66             | 1,09 |               |    | 0,2307 | 0,1345 |    |
|  | > 24 to <= 48 hours | 173                        | 44,6 | 158                 | 91,3  | 15       | 8,7  | 28,3          | 19,8 | 33,0 | 52,8 | 44,1 | 63,0 | 196                 | 50,4 | 175                 | 89,3 | 21       | 10,7 | 22,1          | 20,1 | 28,4 | 48,8 | 41,4     | 55,8 | 0,7533                             | 1,04 | 0,83             | 1,28 |               |    |        | 0,5787 |    |
|  | Missing             | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 26,9          | NE   | NE   | 26,9 | NE   | NE   | 0                   | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0        | 0,0  | NE            | NE   | NE   | NE   | NE       | NE   | NE                                 | NE   | NE               | NE   | NE            | NE | NE     | NE     | NE |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 64                         | 16,5 | 61                  | 95,3  | 3        | 4,7  | 17,5          | 5,3  | 21,6 | 40,4 | 26,9 | 49,3 | 61                  | 15,7 | 55                  | 90,2 | 6        | 9,8  | 21,3          | 8,6  | 25,8 | 39,6 | 27,9     | 53,8 | 0,6542                             | 0,92 | 0,64             | 1,33 |               |    | 0,8670 | 0,5744 |    |
|  | No                  | 250                        | 64,4 | 229                 | 91,6  | 21       | 8,4  | 22,8          | 19,3 | 30,1 | 50,3 | 43,8 | 55,9 | 256                 | 65,8 | 232                 | 90,6 | 24       | 9,4  | 23,5          | 19,8 | 29,7 | 52,3 | 44,7     | 62,1 | 0,6162                             | 0,95 | 0,79             | 1,15 |               |    |        | 0,6305 |    |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Cough

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |      |               |      |      |      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |   |        |               |  |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|------|-------|------------------------------------|------|--------------|------|---|--------|---------------|--|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |       | log-rank                           |      | Hazard Ratio |      | Interaction Test                              |        | Peto-Prentice |  |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 115                        | 29,6 | 104                 | 90,4 | 11       | 9,6  | 20,2          | 15,3 | 30,1 | 50,0 | 42,6 | 61,0 | 109                 | 28,0 | 100                 | 91,7 | 9        | 8,3  | 21,1          | 17,3 | 26,7 | 47,5 | 37,4 | 55,7  | 0,2832                             | 1,16 | 0,88         | 1,53 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1231 | 0,6018        |  |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 90                         | 23,2 | 81                  | 90,0 | 9        | 10,0 | 19,3          | 15,2 | 27,1 | 43,0 | 35,2 | 52,7 | 88                  | 22,6 | 80                  | 90,9 | 8        | 9,1  | 20,5          | 17,7 | 26,2 | 43,1 | 31,2 | 54,6  | 0,9464                             | 0,99 | 0,73         | 1,35 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6967        |  |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 68                         | 17,5 | 65                  | 95,6 | 3        | 4,4  | 31,3          | 19,0 | 39,4 | 44,9 | 42,5 | 56,4 | 85                  | 21,9 | 74                  | 87,1 | 11       | 12,9 | 25,3          | 12,1 | 32,1 | 53,2 | 38,3 | 69,1  | 0,0417                             | 0,70 | 0,50         | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3985        |  |
|   | Missing  | 41                         | 10,6 | 40                  | 97,6 | 1        | 2,4  | 22,2          | 8,7  | 31,1 | 47,3 | 29,3 | 79,4 | 35                  | 9,0  | 33                  | 94,3 | 2        | 5,7  | 30,3          | 20,8 | 55,7 | 77,0 | 34,1 | 103,8 | 0,3335                             | 0,79 | 0,50         | 1,27 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2611        |  |
| Vaccination status                                | Yes  | 74                         | 19,1 | 68                  | 91,9 | 6        | 8,1  | 21,2          | 16,9 | 28,1 | 43,4 | 32,8 | 50,0 | 90                  | 23,1 | 80                  | 88,9 | 10       | 11,1 | 26,1          | 20,5 | 31,8 | 54,6 | 42,8 | 78,4  | 0,0861                             | 0,75 | 0,54         | 1,04 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1086 | 0,0407        |  |
|   | No   | 240                        | 61,9 | 222                 | 92,5 | 18       | 7,5  | 22,1          | 18,1 | 29,4 | 51,2 | 43,2 | 59,7 | 227                 | 58,4 | 207                 | 91,2 | 20       | 8,8  | 21,6          | 17,7 | 26,2 | 46,1 | 39,6 | 55,4  | 0,7878                             | 1,03 | 0,85         | 1,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7034        |  |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 62                         | 16,0 | 58                  | 93,5 | 4        | 6,5  | 22,7          | 15,2 | 33,1 | 44,1 | 38,0 | 53,0 | 56                  | 14,4 | 49                  | 87,5 | 7        | 12,5 | 23,9          | 18,5 | 38,3 | 54,3 | 38,3 | 70,7  | 0,1186                             | 0,74 | 0,50         | 1,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3352 | 0,2566        |  |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 27                         | 7,0  | 25                  | 92,6 | 2        | 7,4  | 20,6          | 5,0  | 39,4 | 44,6 | 28,1 | 66,0 | 27                  | 6,9  | 25                  | 92,6 | 2        | 7,4  | 26,6          | 6,8  | 40,2 | 52,3 | 28,4 | 66,9  | 0,8918                             | 0,96 | 0,55         | 1,68 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8251        |  |
|   | Other  | 225                        | 58,0 | 207                 | 92,0 | 18       | 8,0  | 20,2          | 17,9 | 28,3 | 48,5 | 42,6 | 55,9 | 234                 | 60,2 | 213                 | 91,0 | 21       | 9,0  | 21,7          | 18,6 | 26,1 | 46,2 | 40,8 | 55,7  | 0,9103                             | 1,01 | 0,83         | 1,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8774        |  |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 128                        | 33,0 | 115                 | 89,8 | 13       | 10,2 | 19,5          | 17,3 | 26,3 | 43,3 | 36,4 | 52,7 | 126                 | 32,4 | 116                 | 92,1 | 10       | 7,9  | 21,9          | 16,0 | 27,9 | 45,8 | 37,4 | 55,8  | 0,4953                             | 1,09 | 0,84         | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1665 | 0,9385        |  |
|   | No   | 186                        | 47,9 | 175                 | 94,1 | 11       | 5,9  | 22,7          | 18,5 | 31,1 | 50,1 | 43,8 | 56,4 | 191                 | 49,1 | 171                 | 89,5 | 20       | 10,5 | 23,5          | 19,8 | 30,0 | 50,7 | 41,4 | 61,9  | 0,1727                             | 0,86 | 0,70         | 1,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4144        |  |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 99                         | 25,5 | 93                  | 93,9 | 6        | 6,1  | 29,0          | 17,7 | 39,8 | 53,4 | 44,9 | 63,9 | 110                 | 28,3 | 96                  | 87,3 | 14       | 12,7 | 23,7          | 18,5 | 35,9 | 55,0 | 43,7 | 66,1  | 0,3970                             | 0,88 | 0,66         | 1,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5952 | 0,8105        |  |
|   | No   | 215                        | 55,4 | 197                 | 91,6 | 18       | 8,4  | 20,1          | 17,7 | 25,6 | 43,6 | 39,4 | 51,2 | 207                 | 53,2 | 191                 | 92,3 | 16       | 7,7  | 21,6          | 18,6 | 26,7 | 46,1 | 38,3 | 54,8  | 0,8412                             | 0,98 | 0,80         | 1,20 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5132        |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Cough

|  | Baloxavir Marboxil (N=388) |     |                     |     |          |    |               |      |      |       |       |      | Oseltamivir (N=389) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |          |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                  |               |      |   |        |        |
|--|----------------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|-------|-------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|----------|--------------|------------------------------------|--------|------------------|---------------|------|---|--------|--------|
|  | Patients                   |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |       |       |      | Patients            |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                    |        | Interaction Test | Peto-Prentice |      |   |        |        |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                        | 13  | 3,4                 | 11  | 84,6     | 2  | 15,4          | 42,6 | 4,1  | 63,6  | 63,6  | 39,8 | 184,9               | 14  | 3,6                 | 14  | 100,0    | 0  | 0,0           | 30,7 | 7,0  | 39,8 | 44,2     | 21,6         | 72,6                               | 0,0722 | 2,11             | 0,92          | 4,84 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0597 | 0,1323 |
|  | No                         | 301 | 77,6                | 279 | 92,7     | 22 | 7,3           | 20,6 | 18,2 | 26,3  | 45,2  | 42,5 | 51,9                | 303 | 77,9                | 273 | 90,1     | 30 | 9,9           | 21,9 | 19,8 | 26,2 | 47,5     | 43,0         | 55,7                               | 0,2766 | 0,91             | 0,77          | 1,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3228 |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                        | 13  | 3,4                 | 13  | 100,0    | 0  | 0,0           | 28,3 | 0,5  | 47,3  | 47,3  | 22,1 | 77,9                | 22  | 5,7                 | 22  | 100,0    | 0  | 0,0           | 18,7 | 2,4  | 25,3 | 40,6     | 18,7         | 91,3                               | 0,9758 | 0,99             | 0,48          | 2,02 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8345 | 1,0000 |
|  | No                         | 301 | 77,6                | 277 | 92,0     | 24 | 8,0           | 20,8 | 18,3 | 27,1  | 46,6  | 42,8 | 52,8                | 295 | 75,8                | 265 | 89,8     | 30 | 10,2          | 22,1 | 20,1 | 28,4 | 47,5     | 43,0         | 55,6                               | 0,4438 | 0,94             | 0,79          | 1,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4112 |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes                        | 40  | 10,3                | 38  | 95,0     | 2  | 5,0           | 22,0 | 13,2 | 42,8  | 49,2  | 40,4 | 67,1                | 45  | 11,6                | 42  | 93,3     | 3  | 6,7           | 28,1 | 19,7 | 41,5 | 54,6     | 34,1         | 91,6                               | 0,5413 | 0,87             | 0,56          | 1,36 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7869 | 0,4410 |
|  | No                         | 274 | 70,6                | 252 | 92,0     | 22 | 8,0           | 21,2 | 17,9 | 27,1  | 47,3  | 42,5 | 52,7                | 272 | 69,9                | 245 | 90,1     | 27 | 9,9           | 21,7 | 18,6 | 26,2 | 46,8     | 41,4         | 55,2                               | 0,6241 | 0,96             | 0,80          | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6645 |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes                        | 89  | 22,9                | 83  | 93,3     | 6  | 6,7           | 22,7 | 16,5 | 30,7  | 44,6  | 39,4 | 52,8                | 83  | 21,3                | 74  | 89,2     | 9  | 10,8          | 26,6 | 19,3 | 30,7 | 52,3     | 41,0         | 65,2                               | 0,1804 | 0,81             | 0,59          | 1,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2049 | 0,2840 |
|  | No                         | 225 | 58,0                | 207 | 92,0     | 18 | 8,0           | 20,2 | 17,9 | 28,3  | 48,5  | 42,6 | 55,9                | 234 | 60,2                | 213 | 91,0     | 21 | 9,0           | 21,7 | 18,6 | 26,1 | 46,2     | 40,8         | 55,7                               | 0,9103 | 1,01             | 0,83          | 1,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8774 |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes                        | 10  | 2,6                 | 8   | 80,0     | 2  | 20,0          | 12,8 | 1,2  | 103,8 | 103,8 | 1,2  | 162,1               | 8   | 2,1                 | 8   | 100,0    | 0  | 0,0           | 20,6 | 2,1  | 30,3 | 28,2     | 2,1          | 55,7                               | 0,7577 | 1,18             | 0,42          | 3,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2331 | 0,7764 |
|  | No                         | 304 | 78,4                | 282 | 92,8     | 22 | 7,2           | 21,3 | 18,5 | 28,1  | 46,6  | 42,8 | 52,0                | 309 | 79,4                | 279 | 90,3     | 30 | 9,7           | 22,1 | 20,1 | 27,9 | 48,8     | 43,7         | 55,7                               | 0,4012 | 0,93             | 0,79          | 1,10 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3809 |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes                        | 40  | 10,3                | 39  | 97,5     | 1  | 2,5           | 16,5 | 3,4  | 22,8  | 41,3  | 20,2 | 51,9                | 38  | 9,8                 | 36  | 94,7     | 2  | 5,3           | 18,7 | 8,7  | 21,6 | 29,6     | 20,1         | 41,5                               | 0,4284 | 0,83             | 0,52          | 1,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7860 | 0,9719 |
|  | No                         | 274 | 70,6                | 251 | 91,6     | 23 | 8,4           | 22,7 | 19,0 | 29,4  | 48,6  | 43,2 | 53,8                | 279 | 71,7                | 251 | 90,0     | 28 | 10,0          | 25,0 | 20,8 | 29,7 | 53,6     | 45,3         | 60,8                               | 0,6008 | 0,95             | 0,80          | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4556 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Cough

|   |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |      |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |      |               |      |      |      |          |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |               |   |        |        |  |
|---|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|----------|--------------|------------------------------------|------|------------------|---------------|---|--------|--------|--|
|   |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                    |      | Interaction Test | Peto-Prentice |   |        |        |  |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes | 29                         | 7,5  | 25                  | 86,2 | 4        | 13,8 | 39,8          | 3,4  | 56,4 | 67,1 | 40,4 | 75,7 | 42                  | 10,8 | 33                  | 78,6 | 9        | 21,4 | 31,8          | 21,1 | 41,5 | 51,4 | 38,3     | 94,8         | 0,9645                             | 1,01 | 0,60             | 1,70          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8159 | 0,8797 |  |
|   | No  | 285                        | 73,5 | 265                 | 93,0 | 20       | 7,0  | 20,8          | 18,1 | 26,3 | 44,8 | 42,5 | 51,7 | 275                 | 70,7 | 254                 | 92,4 | 21       | 7,6  | 21,6          | 18,6 | 26,1 | 47,0 | 41,7     | 55,4         | 0,5271                             | 0,95 | 0,80             | 1,12          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5176 |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Sore Throat

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                | Oseltamivir (N=389)     |                         |          |      |                     |       |          |     |               |                     | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                         |                         |                     |              |              |              |   |                                  |                          |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| Name                                | Level                | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                                    |                |                         |                         | log-rank<br>p-value | Hazard Ratio |              |              | Convergence Status                            | Interaction Test<br>p-value (lr) | Peto-Prentice<br>p-value |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n        | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1                | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median |                     | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL |   |                                  |                          |
| All                                 | n/a                  | 249                        | 64,2 | 243                 | 97,6  | 6        | 2,4 | 17,4          | 13,1                | 20,5                | 40,2           | 32,4                    | 46,1                    | 226      | 58,1 | 217                 | 96,0  | 9        | 4,0 | 18,6          | 14,1                | 21,0                               | 39,3           | 30,1                    | 42,8                    | 0,0970              | 1,17         | 0,97         | 1,41         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,3679                   |
| Sex                                 | Male                 | 121                        | 31,2 | 120                 | 99,2  | 1        | 0,8 | 17,6          | 7,6                 | 26,3                | 41,5           | 31,5                    | 50,6                    | 103      | 26,5 | 100                 | 97,1  | 3        | 2,9 | 17,1          | 8,8                 | 19,7                               | 37,3           | 23,5                    | 42,7                    | 0,3329              | 1,14         | 0,87         | 1,49         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7772                           | 0,3379                   |
|                                     | Female               | 128                        | 33,0 | 123                 | 96,1  | 5        | 3,9 | 17,1          | 13,1                | 21,2                | 37,4           | 28,0                    | 47,3                    | 123      | 31,6 | 117                 | 95,1  | 6        | 4,9 | 20,8          | 16,2                | 25,3                               | 40,3           | 30,1                    | 44,8                    | 0,2243              | 1,17         | 0,91         | 1,51         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,8158                   |
| Age                                 | < 18 years           | 10                         | 2,6  | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 27,0          | 16,3                | 46,1                | 44,1           | 16,3                    | 94,0                    | 10       | 2,6  | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 20,0          | 16,9                | 42,2                               | 41,3           | 16,9                    | 44,0                    | 0,2300              | 1,77         | 0,69         | 4,53         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5061                           | 0,3271                   |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 176                        | 45,4 | 172                 | 97,7  | 4        | 2,3 | 17,5          | 8,9                 | 21,0                | 40,6           | 31,5                    | 52,3                    | 164      | 42,2 | 155                 | 94,5  | 9        | 5,5 | 19,2          | 10,1                | 22,1                               | 40,5           | 30,1                    | 45,1                    | 0,3189              | 1,12         | 0,90         | 1,39         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,6083                   |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 44                         | 11,3 | 42                  | 95,5  | 2        | 4,5 | 15,8          | 6,1                 | 28,0                | 34,9           | 24,2                    | 52,0                    | 39       | 10,0 | 39                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,2          | 4,2                 | 20,1                               | 28,4           | 19,6                    | 40,9                    | 0,1882              | 1,34         | 0,86         | 2,09         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,3718                   |
|                                     | >= 75 years          | 19                         | 4,9  | 19                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 12,0          | 3,8                 | 27,1                | 36,5           | 12,0                    | 50,6                    | 13       | 3,3  | 13                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,0          | 1,5                 | 45,8                               | 45,8           | 13,5                    | 55,1                    | 0,8806              | 0,95         | 0,46         | 1,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,6355                   |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 91                         | 23,5 | 91                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 7,6           | 6,0                 | 16,3                | 30,5           | 19,6                    | 39,6                    | 82       | 21,1 | 80                  | 97,6  | 2        | 2,4 | 8,5           | 6,8                 | 15,0                               | 26,4           | 19,0                    | 41,8                    | 0,7837              | 1,04         | 0,77         | 1,41         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3867                           | 0,8342                   |
|                                     | >= 15                | 158                        | 40,7 | 152                 | 96,2  | 6        | 3,8 | 20,5          | 16,7                | 26,7                | 46,3           | 37,5                    | 54,4                    | 144      | 37,0 | 137                 | 95,1  | 7        | 4,9 | 21,1          | 18,9                | 26,1                               | 40,9           | 33,9                    | 44,8                    | 0,0759              | 1,23         | 0,98         | 1,56         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,2992                   |
| Geographic region                   | Asia                 | 96                         | 24,7 | 95                  | 99,0  | 1        | 1,0 | 14,3          | 6,0                 | 21,0                | 32,0           | 26,3                    | 41,6                    | 74       | 19,0 | 72                  | 97,3  | 2        | 2,7 | 9,2           | 7,0                 | 17,1                               | 34,3           | 21,6                    | 45,5                    | 0,8573              | 1,03         | 0,76         | 1,40         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3331                           | 0,8258                   |
|                                     | Rest of the world    | 153                        | 39,4 | 148                 | 96,7  | 5        | 3,3 | 18,8          | 15,6                | 24,5                | 43,3           | 35,6                    | 52,3                    | 152      | 39,1 | 145                 | 95,4  | 7        | 4,6 | 19,8          | 18,2                | 24,2                               | 40,3           | 31,1                    | 43,5                    | 0,0498              | 1,26         | 1,00         | 1,59         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,2590                   |
| Body weight                         | < 80 kg              | 158                        | 40,7 | 153                 | 96,8  | 5        | 3,2 | 18,5          | 12,8                | 21,7                | 40,6           | 34,6                    | 48,7                    | 134      | 34,4 | 131                 | 97,8  | 3        | 2,2 | 17,1          | 9,1                 | 19,5                               | 32,8           | 24,7                    | 42,8                    | 0,0678              | 1,24         | 0,98         | 1,57         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4551                           | 0,1090                   |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Sore Throat

|  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |       | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |          |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |               |   |        |        |    |
|--|---------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|-------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|--------------|------------------------------------|------|------------------|---------------|---|--------|--------|----|
|  |                     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |       | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                    |      | Interaction Test | Peto-Prentice |   |        |        |    |
| >= 80 kg                                 |                     | 91                         | 23,5 | 90                  | 98,9  | 1        | 1,1 | 15,7          | 6,8  | 19,9 | 33,9 | 27,0 | 51,4  | 92                  | 23,7 | 86                  | 93,5  | 6        | 6,5 | 21,7          | 16,6 | 28,4 | 41,2 | 33,9     | 45,1         | 0,6625                             | 1,07 | 0,79             | 1,44          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6188 |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn             | 21                         | 5,4  | 21                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 21,3          | 3,0  | 27,0 | 31,0 | 21,3 | 47,3  | 19                  | 4,9  | 18                  | 94,7  | 1        | 5,3 | 8,8           | 4,6  | 42,8 | 43,9 | 8,8      | 56,9         | 0,7236                             | 0,89 | 0,47             | 1,68          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5274 | 0,7562 |    |
|  | A/H3                | 116                        | 29,9 | 111                 | 95,7  | 5        | 4,3 | 15,6          | 7,4  | 18,8 | 33,2 | 23,2 | 53,1  | 103                 | 26,5 | 97                  | 94,2  | 6        | 5,8 | 18,1          | 9,2  | 21,0 | 30,1 | 23,2     | 40,9         | 0,0868                             | 1,27 | 0,97             | 1,68          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3867 |    |
|  | B                   | 105                        | 27,1 | 104                 | 99,0  | 1        | 1,0 | 21,1          | 9,9  | 31,5 | 42,5 | 37,1 | 52,0  | 93                  | 23,9 | 91                  | 97,8  | 2        | 2,2 | 18,5          | 9,3  | 25,3 | 42,2 | 31,7     | 50,3         | 0,7419                             | 1,05 | 0,79             | 1,39          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7576 |    |
|  | Miscellaneous       | 7                          | 1,8  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 12,8          | 12,0 | 28,3 | 28,3 | 12,0 | 102,3 | 11                  | 2,8  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 25,3          | 19,0 | 38,5 | 38,5 | 24,2     | 68,1         | 0,5815                             | 1,33 | 0,48             | 3,64          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9639 |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 137                        | 35,3 | 132                 | 96,4  | 5        | 3,6 | 16,3          | 7,6  | 19,6 | 32,4 | 26,7 | 46,3  | 122                 | 31,4 | 115                 | 94,3  | 7        | 5,7 | 18,1          | 8,8  | 21,1 | 34,1 | 24,9     | 41,7         | 0,1454                             | 1,21 | 0,94             | 1,55          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6434 | 0,4382 |    |
|  | B                   | 105                        | 27,1 | 104                 | 99,0  | 1        | 1,0 | 21,1          | 9,9  | 31,5 | 42,5 | 37,1 | 52,0  | 93                  | 23,9 | 91                  | 97,8  | 2        | 2,2 | 18,5          | 9,3  | 25,3 | 42,2 | 31,7     | 50,3         | 0,7419                             | 1,05 | 0,79             | 1,39          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7576 |    |
|  | Miscellaneous       | 7                          | 1,8  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 12,8          | 12,0 | 28,3 | 28,3 | 12,0 | 102,3 | 11                  | 2,8  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 25,3          | 19,0 | 38,5 | 38,5 | 24,2     | 68,1         | 0,5815                             | 1,33 | 0,48             | 3,64          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9639 |    |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 110                        | 28,4 | 107                 | 97,3  | 3        | 2,7 | 12,0          | 7,4  | 19,6 | 37,2 | 26,7 | 50,6  | 91                  | 23,4 | 86                  | 94,5  | 5        | 5,5 | 13,4          | 6,6  | 18,5 | 37,2 | 23,5     | 44,0         | 0,4914                             | 1,11 | 0,83             | 1,47          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5965 | 0,6582 |    |
|  | > 24 to <= 48 hours | 138                        | 35,6 | 135                 | 97,8  | 3        | 2,2 | 19,7          | 15,7 | 27,6 | 41,5 | 33,9 | 48,7  | 135                 | 34,7 | 131                 | 97,0  | 4        | 3,0 | 20,0          | 18,2 | 24,4 | 40,5 | 29,2     | 44,0         | 0,0927                             | 1,23 | 0,97             | 1,57          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3271 |    |
|  | Missing             | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,8          | NE   | NE   | 15,8 | NE   | NE    | 0                   | 0,0  | 0                   | 0,0   | 0        | 0,0 | NE            | NE   | NE   | NE   | NE       | NE           | NE                                 | NE   | NE               | NE            | NE  | NE     | NE     | NE |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 46                         | 11,9 | 45                  | 97,8  | 1        | 2,2 | 19,6          | 15,4 | 31,0 | 41,3 | 27,9 | 63,4  | 43                  | 11,1 | 40                  | 93,0  | 3        | 7,0 | 9,3           | 7,2  | 29,0 | 33,9 | 17,7     | 45,1         | 0,1108                             | 1,42 | 0,92             | 2,19          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3464 | 0,1730 |    |
|  | No                  | 203                        | 52,3 | 198                 | 97,5  | 5        | 2,5 | 16,3          | 8,9  | 20,5 | 39,6 | 30,7 | 46,1  | 183                 | 47,0 | 177                 | 96,7  | 6        | 3,3 | 19,5          | 16,6 | 21,3 | 40,5 | 29,2     | 44,0         | 0,2616                             | 1,12 | 0,92             | 1,38          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6948 |    |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Sore Throat

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |      |   |        |        |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------------------|------|---|--------|--------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      | Interaction Test |      | Peto-Prentice                                 |        |        |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 87                         | 22,4 | 84                  | 96,6  | 3        | 3,4 | 21,1          | 15,6 | 29,0 | 42,3 | 32,6 | 53,5 | 81                  | 20,8 | 80                  | 98,8  | 1        | 1,2 | 18,2          | 8,5  | 20,8 | 38,5 | 24,4     | 42,8 | 0,0176                             | 1,45 | 1,07             | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3056 | 0,0377 |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 73                         | 18,8 | 71                  | 97,3  | 2        | 2,7 | 15,7          | 4,4  | 19,7 | 33,6 | 21,7 | 51,4 | 54                  | 13,9 | 51                  | 94,4  | 3        | 5,6 | 19,0          | 8,7  | 26,1 | 37,3 | 24,2     | 50,3 | 0,5105                             | 1,13 | 0,79             | 1,63 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7634 |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 56                         | 14,4 | 56                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,0          | 8,5  | 28,2 | 39,9 | 28,2 | 52,3 | 63                  | 16,2 | 59                  | 93,7  | 4        | 6,3 | 17,1          | 7,9  | 24,4 | 37,2 | 24,4     | 42,8 | 0,8810                             | 1,03 | 0,71             | 1,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4699 |
|   | Missing  | 33                         | 8,5  | 32                  | 97,0  | 1        | 3,0 | 8,7           | 3,9  | 17,9 | 37,5 | 9,9  | 59,5 | 28                  | 7,2  | 27                  | 96,4  | 1        | 3,6 | 29,3          | 7,7  | 42,2 | 54,4 | 34,1     | 66,9 | 0,9607                             | 1,01 | 0,60             | 1,72 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2546 |
| Vaccination status                                | Yes  | 57                         | 14,7 | 55                  | 96,5  | 2        | 3,5 | 17,6          | 6,1  | 26,1 | 28,5 | 26,1 | 39,6 | 53                  | 13,6 | 51                  | 96,2  | 2        | 3,8 | 18,5          | 7,7  | 27,3 | 42,3 | 26,1     | 47,0 | 0,4302                             | 0,86 | 0,58             | 1,26 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0870 | 0,3018 |
|   | No   | 192                        | 49,5 | 188                 | 97,9  | 4        | 2,1 | 17,1          | 12,8 | 20,5 | 43,2 | 35,6 | 53,1 | 173                 | 44,5 | 166                 | 96,0  | 7        | 4,0 | 18,9          | 13,9 | 20,8 | 37,3 | 29,0     | 42,8 | 0,0242                             | 1,27 | 1,03             | 1,57 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,1215 |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 43                         | 11,1 | 41                  | 95,3  | 2        | 4,7 | 15,8          | 4,4  | 27,1 | 39,6 | 24,5 | 51,4 | 35                  | 9,0  | 35                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,0          | 5,9  | 23,2 | 33,9 | 19,6     | 44,7 | 0,5057                             | 1,17 | 0,74             | 1,84 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6648 | 0,6862 |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 20                         | 5,2  | 20                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,3          | 2,6  | 28,9 | 30,4 | 14,3 | 54,4 | 17                  | 4,4  | 17                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,9          | 1,5  | 28,4 | 31,1 | 18,5     | 42,3 | 0,2248                             | 1,54 | 0,76             | 3,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6482 |
|   | Other  | 186                        | 47,9 | 182                 | 97,8  | 4        | 2,2 | 17,9          | 12,8 | 21,1 | 41,5 | 33,6 | 49,6 | 174                 | 44,7 | 165                 | 94,8  | 9        | 5,2 | 19,2          | 13,9 | 21,7 | 40,5 | 31,7     | 44,3 | 0,2099                             | 1,15 | 0,93             | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4824 |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 105                        | 27,1 | 103                 | 98,1  | 2        | 1,9 | 21,6          | 15,5 | 27,0 | 43,3 | 34,6 | 54,5 | 87                  | 22,4 | 83                  | 95,4  | 4        | 4,6 | 20,0          | 10,1 | 26,4 | 41,2 | 31,7     | 45,1 | 0,2619                             | 1,18 | 0,88             | 1,58 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9526 | 0,4023 |
|   | No   | 144                        | 37,1 | 140                 | 97,2  | 4        | 2,8 | 15,7          | 7,6  | 18,2 | 36,8 | 27,8 | 45,3 | 139                 | 35,7 | 134                 | 96,4  | 5        | 3,6 | 18,5          | 9,3  | 20,1 | 34,8 | 26,1     | 44,0 | 0,2551                             | 1,15 | 0,90             | 1,46 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7012 |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 77                         | 19,8 | 74                  | 96,1  | 3        | 3,9 | 8,8           | 5,3  | 21,2 | 39,6 | 26,7 | 51,4 | 73                  | 18,8 | 70                  | 95,9  | 3        | 4,1 | 14,1          | 7,7  | 20,8 | 32,8 | 22,9     | 44,0 | 0,3090                             | 1,19 | 0,85             | 1,65 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7830 | 0,6411 |
|   | No   | 172                        | 44,3 | 169                 | 98,3  | 3        | 1,7 | 17,6          | 15,4 | 21,7 | 40,3 | 31,6 | 47,3 | 153                 | 39,3 | 147                 | 96,1  | 6        | 3,9 | 19,2          | 16,2 | 24,4 | 40,8 | 31,2     | 44,0 | 0,1965                             | 1,16 | 0,93             | 1,45 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4899 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Sore Throat

|  |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |   |        |               |  |
|--|-----|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|------|--------------|------|---|--------|---------------|--|
|  |     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           |      | Hazard Ratio |      | Interaction Test                              |        | Peto-Prentice |  |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes | 13                         | 3,4  | 11                  | 84,6  | 2        | 15,4 | 16,8          | 4,2  | 20,5 | 20,5 | 16,3 | 32,6 | 9                   | 2,3  | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 29,0          | 21,3 | 44,0 | 44,0 | 21,3 | 78,8 | 0,3437                             | 0,65 | 0,27         | 1,59 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8966 | 0,0445        |  |
|  | No  | 236                        | 60,8 | 232                 | 98,3  | 4        | 1,7  | 17,5          | 12,0 | 21,2 | 41,2 | 34,6 | 48,5 | 217                 | 55,8 | 208                 | 95,9  | 9        | 4,1 | 18,3          | 13,5 | 20,0 | 38,6 | 30,1 | 42,7 | 0,0913                             | 1,18 | 0,97         | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2034        |  |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes | 13                         | 3,4  | 13                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 30,7          | 3,0  | 63,4 | 63,4 | 4,7  | 90,1 | 17                  | 4,4  | 17                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 9,3           | 2,4  | 17,1 | 25,3 | 8,5  | 54,7 | 0,6504                             | 1,19 | 0,56         | 2,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5600 | 0,3492        |  |
|  | No  | 236                        | 60,8 | 230                 | 97,5  | 6        | 2,5  | 17,1          | 13,1 | 19,9 | 39,6 | 31,5 | 45,4 | 209                 | 53,7 | 200                 | 95,7  | 9        | 4,3 | 19,5          | 16,2 | 21,6 | 39,5 | 31,1 | 43,5 | 0,1492                             | 1,15 | 0,95         | 1,39 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5713        |  |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes | 27                         | 7,0  | 26                  | 96,3  | 1        | 3,7  | 9,9           | 4,4  | 32,4 | 53,5 | 15,9 | 67,4 | 30                  | 7,7  | 29                  | 96,7  | 1        | 3,3 | 19,0          | 4,6  | 29,5 | 34,1 | 20,1 | 45,8 | 0,0341                             | 1,84 | 1,04         | 3,26 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1553 | 0,2050        |  |
|  | No  | 222                        | 57,2 | 217                 | 97,7  | 5        | 2,3  | 17,6          | 14,3 | 20,5 | 39,8 | 31,0 | 46,1 | 196                 | 50,4 | 188                 | 95,9  | 8        | 4,1 | 18,6          | 14,6 | 21,1 | 39,5 | 29,2 | 42,8 | 0,2826                             | 1,11 | 0,92         | 1,35 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5963        |  |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes | 63                         | 16,2 | 61                  | 96,8  | 2        | 3,2  | 15,7          | 7,6  | 24,5 | 36,5 | 26,2 | 46,3 | 52                  | 13,4 | 52                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 17,6          | 6,6  | 20,1 | 31,1 | 20,1 | 41,8 | 0,2352                             | 1,25 | 0,86         | 1,83 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5856 | 0,5260        |  |
|  | No  | 186                        | 47,9 | 182                 | 97,8  | 4        | 2,2  | 17,9          | 12,8 | 21,1 | 41,5 | 33,6 | 49,6 | 174                 | 44,7 | 165                 | 94,8  | 9        | 5,2 | 19,2          | 13,9 | 21,7 | 40,5 | 31,7 | 44,3 | 0,2099                             | 1,15 | 0,93         | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4824        |  |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes | 9                          | 2,3  | 8                   | 88,9  | 1        | 11,1 | 15,7          | 1,2  | 33,9 | 33,9 | 1,2  | 70,8 | 3                   | 0,8  | 3                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,0          | 15,0 | 43,9 | 26,1 | 15,0 | 43,9 | 0,3084                             | 2,09 | 0,49         | 8,86 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4297 | 0,5102        |  |
|  | No  | 240                        | 61,9 | 235                 | 97,9  | 5        | 2,1  | 17,5          | 13,1 | 20,5 | 40,3 | 31,6 | 46,1 | 223                 | 57,3 | 214                 | 96,0  | 9        | 4,0 | 18,9          | 14,1 | 21,0 | 39,3 | 30,1 | 42,8 | 0,1123                             | 1,16 | 0,97         | 1,40 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3945        |  |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes | 25                         | 6,4  | 25                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 8,7           | 1,8  | 37,1 | 38,4 | 9,9  | 76,6 | 34                  | 8,7  | 33                  | 97,1  | 1        | 2,9 | 8,7           | 4,2  | 18,6 | 21,2 | 13,9 | 39,3 | 0,4137                             | 1,25 | 0,73         | 2,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5398 | 0,4280        |  |
|  | No  | 224                        | 57,7 | 218                 | 97,3  | 6        | 2,7  | 17,7          | 15,4 | 21,2 | 40,3 | 31,5 | 46,2 | 192                 | 49,4 | 184                 | 95,8  | 8        | 4,2 | 19,7          | 16,6 | 23,5 | 41,2 | 32,8 | 44,0 | 0,1849                             | 1,14 | 0,94         | 1,39 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6833        |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Sore Throat

|   |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |     |               |     |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |   |                  |        |               |  |
|---|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|-----|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|------|--------------|------|---|------------------|--------|---------------|--|
|   |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |     |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           |      | Hazard Ratio |      |   | Interaction Test |        | Peto-Prentice |  |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes | 28                         | 7,2  | 27                  | 96,4 | 1        | 3,6 | 17,6          | 3,4 | 27,8 | 37,1 | 21,3 | 67,1 | 32                  | 8,2  | 29                  | 90,6 | 3        | 9,4 | 24,2          | 7,6  | 37,8 | 42,8 | 25,4 | 62,1 | 0,5435                             | 1,18 | 0,69         | 2,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7789 | 0,9667        |  |
|   | No  | 221                        | 57,0 | 216                 | 97,7 | 5        | 2,3 | 16,8          | 9,9 | 20,5 | 40,2 | 31,6 | 46,3 | 194                 | 49,9 | 188                 | 96,9 | 6        | 3,1 | 18,5          | 13,5 | 20,0 | 38,5 | 29,0 | 42,3 | 0,1232                             | 1,17 | 0,96         | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  |        | 0,3223        |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Headache

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                  |               |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|------------------|---------------|
|                                     |                      | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           | Hazard Ratio |              |              |   | Interaction Test | Peto-Prentice |
| Name                                | Level                | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)     | p-value       |
| All                                 | n/a                  | 251                        | 64,7 | 242                 | 96,4  | 9        | 3,6  | 17,7          | 15,0                | 19,7                | 33,4           | 29,1                    | 40,5                    | 266                 | 68,4 | 255                 | 95,9  | 11       | 4,1 | 18,8          | 14,0                | 20,0                | 31,3           | 28,6                    | 37,0                    | 0,5986                             | 1,05         | 0,88         | 1,25         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,8236        |
| Sex                                 | Male                 | 113                        | 29,1 | 109                 | 96,5  | 4        | 3,5  | 15,2          | 8,1                 | 19,7                | 29,0           | 23,1                    | 36,4                    | 113                 | 29,0 | 109                 | 96,5  | 4        | 3,5 | 17,6          | 8,7                 | 19,6                | 28,0           | 21,3                    | 32,0                    | 0,3692                             | 1,13         | 0,87         | 1,48         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5368           | 0,5234        |
|                                     | Female               | 138                        | 35,6 | 133                 | 96,4  | 5        | 3,6  | 18,2          | 15,3                | 22,1                | 37,2           | 31,1                    | 45,0                    | 153                 | 39,3 | 146                 | 95,4  | 7        | 4,6 | 19,9          | 15,5                | 23,2                | 35,9           | 29,9                    | 44,8                    | 0,9197                             | 1,01         | 0,80         | 1,28         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,8716        |
| Age                                 | < 18 years           | 9                          | 2,3  | 8                   | 88,9  | 1        | 11,1 | 16,5          | 6,2                 | 27,0                | 27,0           | 6,2                     | 172,3                   | 9                   | 2,3  | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 17,6          | 8,3                 | 21,1                | 21,1           | 8,3                     | 33,7                    | 0,4147                             | 1,52         | 0,55         | 4,14         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2920           | 0,8266        |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 183                        | 47,2 | 177                 | 96,7  | 6        | 3,3  | 18,1          | 13,1                | 20,2                | 35,6           | 29,5                    | 41,7                    | 196                 | 50,4 | 188                 | 95,9  | 8        | 4,1 | 19,3          | 13,9                | 20,7                | 32,8           | 28,9                    | 43,1                    | 0,9511                             | 0,99         | 0,81         | 1,22         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7374        |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 46                         | 11,9 | 44                  | 95,7  | 2        | 4,3  | 15,9          | 6,4                 | 21,3                | 29,5           | 21,2                    | 45,6                    | 46                  | 11,8 | 44                  | 95,7  | 2        | 4,3 | 17,7          | 6,8                 | 21,3                | 25,7           | 21,3                    | 30,0                    | 0,1033                             | 1,43         | 0,93         | 2,20         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,2233        |
|                                     | >= 75 years          | 13                         | 3,4  | 13                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 15,2          | 4,4                 | 30,7                | 30,7           | 12,8                    | 56,4                    | 15                  | 3,9  | 14                  | 93,3  | 1        | 6,7 | 6,6           | 2,8                 | 43,7                | 55,2           | 6,1                     | 60,1                    | 0,7067                             | 0,86         | 0,40         | 1,88         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,6786        |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 74                         | 19,1 | 73                  | 98,6  | 1        | 1,4  | 15,2          | 7,6                 | 19,8                | 28,3           | 20,2                    | 37,2                    | 93                  | 23,9 | 92                  | 98,9  | 1        | 1,1 | 8,7           | 6,3                 | 15,5                | 21,7           | 18,8                    | 32,0                    | 0,7246                             | 1,06         | 0,77         | 1,44         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7503           | 0,2454        |
|                                     | >= 15                | 177                        | 45,6 | 169                 | 95,5  | 8        | 4,5  | 18,1          | 15,0                | 20,7                | 36,4           | 30,2                    | 45,0                    | 173                 | 44,5 | 163                 | 94,2  | 10       | 5,8 | 21,3          | 19,3                | 24,9                | 33,7           | 30,3                    | 44,4                    | 0,9234                             | 1,01         | 0,81         | 1,25         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,5233        |
| Geographic region                   | Asia                 | 72                         | 18,6 | 71                  | 98,6  | 1        | 1,4  | 12,7          | 6,1                 | 16,5                | 22,6           | 18,1                    | 37,2                    | 85                  | 21,9 | 83                  | 97,6  | 2        | 2,4 | 12,9          | 7,4                 | 18,9                | 25,8           | 19,9                    | 33,5                    | 0,7391                             | 1,06         | 0,77         | 1,45         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9882           | 0,8121        |
|                                     | Rest of the world    | 179                        | 46,1 | 171                 | 95,5  | 8        | 4,5  | 19,7          | 17,0                | 23,1                | 36,4           | 31,1                    | 45,3                    | 181                 | 46,5 | 172                 | 95,0  | 9        | 5,0 | 19,9          | 16,3                | 21,9                | 33,0           | 29,9                    | 40,3                    | 0,7195                             | 1,04         | 0,84         | 1,28         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                  | 0,7893        |
| Body weight                         | < 80 kg              | 143                        | 36,9 | 136                 | 95,1  | 7        | 4,9  | 15,7          | 11,0                | 19,6                | 40,5           | 27,2                    | 45,6                    | 157                 | 40,4 | 154                 | 98,1  | 3        | 1,9 | 15,5          | 9,1                 | 19,8                | 30,8           | 25,3                    | 33,7                    | 0,0863                             | 1,22         | 0,97         | 1,54         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0493           | 0,2736        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Headache

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |        |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|--------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 93                         | 24,0 | 89                  | 95,7  | 4        | 4,3 | 18,1          | 7,7  | 20,7 | 35,4 | 22,8 | 47,3 | 87                  | 22,4 | 82                  | 94,3 | 5        | 5,7 | 13,9          | 7,7  | 19,8 | 29,9 | 21,5 | 43,7 | 0,7290                             | 1,05         | 0,78 | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6734        | 0,7042 |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 63                         | 16,2 | 61                  | 96,8  | 2        | 3,2 | 15,7          | 7,8  | 17,7 | 25,2 | 19,1 | 29,0 | 69                  | 17,7 | 66                  | 95,7 | 3        | 4,3 | 20,6          | 9,1  | 22,7 | 33,0 | 23,5 | 44,8 | 0,6042                             | 0,91         | 0,64 | 1,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2066 |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 57                         | 14,7 | 56                  | 98,2  | 1        | 1,8 | 19,8          | 7,0  | 33,4 | 43,5 | 33,4 | 56,1 | 77                  | 19,8 | 76                  | 98,7 | 1        | 1,3 | 19,3          | 8,7  | 21,1 | 30,0 | 23,2 | 37,0 | 0,4832                             | 1,13         | 0,80 | 1,61 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1816 |
|   | Missing  | 38                         | 9,8  | 36                  | 94,7  | 2        | 5,3 | 19,7          | 8,7  | 30,8 | 36,4 | 29,0 | 45,6 | 33                  | 8,5  | 31                  | 93,9 | 2        | 6,1 | 24,7          | 7,7  | 31,3 | 39,8 | 29,5 | 47,4 | 0,9699                             | 0,99         | 0,61 | 1,60 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,7633 |
| Vaccination status                                | Yes  | 56                         | 14,4 | 55                  | 98,2  | 1        | 1,8 | 17,7          | 9,9  | 21,6 | 28,5 | 21,6 | 35,4 | 73                  | 18,8 | 70                  | 95,9 | 3        | 4,1 | 16,1          | 7,7  | 19,6 | 25,8 | 21,3 | 33,5 | 0,3725                             | 0,85         | 0,59 | 1,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2537        | 0,8949 |
|   | No   | 195                        | 50,3 | 187                 | 95,9  | 8        | 4,1 | 17,9          | 13,1 | 19,7 | 36,4 | 29,5 | 45,3 | 193                 | 49,6 | 185                 | 95,9 | 8        | 4,1 | 19,6          | 14,1 | 21,3 | 32,8 | 29,2 | 39,0 | 0,4381                             | 1,08         | 0,88 | 1,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,7789 |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 43                         | 11,1 | 41                  | 95,3  | 2        | 4,7 | 15,7          | 11,0 | 21,3 | 29,5 | 21,2 | 43,5 | 42                  | 10,8 | 40                  | 95,2 | 2        | 4,8 | 19,2          | 6,1  | 22,5 | 26,0 | 21,3 | 38,6 | 0,9835                             | 1,00         | 0,64 | 1,54 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4355        | 0,9668 |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 16                         | 4,1  | 16                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 12,7          | 5,0  | 47,3 | 52,4 | 6,4  | 79,1 | 19                  | 4,9  | 18                  | 94,7 | 1        | 5,3 | 8,2           | 5,3  | 26,3 | 29,5 | 8,2  | 37,5 | 0,1879                             | 1,62         | 0,79 | 3,36 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2344 |
|   | Other  | 192                        | 49,5 | 185                 | 96,4  | 7        | 3,6 | 18,0          | 13,1 | 19,7 | 35,5 | 29,1 | 41,4 | 205                 | 52,7 | 197                 | 96,1 | 8        | 3,9 | 18,9          | 14,0 | 20,6 | 32,2 | 28,9 | 39,8 | 0,8438                             | 1,02         | 0,83 | 1,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8456 |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 104                        | 26,8 | 96                  | 92,3  | 8        | 7,7 | 17,9          | 15,0 | 21,4 | 37,0 | 28,3 | 49,3 | 109                 | 28,0 | 106                 | 97,2 | 3        | 2,8 | 19,6          | 14,0 | 21,3 | 31,0 | 25,2 | 40,3 | 0,3315                             | 1,15         | 0,87 | 1,51 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3513        | 0,5634 |
|   | No   | 147                        | 37,9 | 146                 | 99,3  | 1        | 0,7 | 15,6          | 10,9 | 19,7 | 31,4 | 27,1 | 39,5 | 157                 | 40,4 | 149                 | 94,9 | 8        | 5,1 | 17,7          | 9,1  | 20,0 | 31,3 | 26,3 | 39,0 | 0,8559                             | 0,98         | 0,78 | 1,23 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8319 |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 77                         | 19,8 | 75                  | 97,4  | 2        | 2,6 | 17,7          | 7,7  | 24,0 | 35,9 | 27,1 | 45,3 | 83                  | 21,3 | 78                  | 94,0 | 5        | 6,0 | 15,5          | 8,7  | 20,4 | 28,8 | 22,9 | 32,8 | 0,6173                             | 1,08         | 0,79 | 1,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8636        | 0,4407 |
|   | No   | 174                        | 44,8 | 167                 | 96,0  | 7        | 4,0 | 17,9          | 14,1 | 19,7 | 31,4 | 27,9 | 41,0 | 183                 | 47,0 | 177                 | 96,7 | 6        | 3,3 | 18,9          | 14,8 | 20,7 | 33,0 | 29,2 | 39,8 | 0,7178                             | 1,04         | 0,84 | 1,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8188 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Headache

|  | Baloxavir Marboxil (N=388) |     |                     |     |          |   |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |          |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                  |               |      |   |        |        |
|--|----------------------------|-----|---------------------|-----|----------|---|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|----------|--------------|------------------------------------|--------|------------------|---------------|------|---|--------|--------|
|  | Patients                   |     | Patients with Event |     | Censored |   | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                    |        | Interaction Test | Peto-Prentice |      |   |        |        |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                        | 12  | 3,1                 | 10  | 83,3     | 2 | 16,7          | 19,6 | 3,0  | 31,1 | 35,4 | 15,6 | 45,6                | 13  | 3,3                 | 13  | 100,0    | 0  | 0,0           | 29,0 | 0,4  | 39,8 | 39,8     | 6,7          | 88,0                               | 0,9445 | 1,03             | 0,45          | 2,38 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5858 | 0,7042 |
|  | No                         | 239 | 61,6                | 232 | 97,1     | 7 | 2,9           | 17,6 | 14,1 | 19,7 | 33,4 | 29,0 | 40,5                | 253 | 65,0                | 242 | 95,7     | 11 | 4,3           | 18,5 | 14,1 | 19,9 | 30,6     | 27,4         | 35,9                               | 0,7055 | 1,04             | 0,86          | 1,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7622 |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                        | 11  | 2,8                 | 11  | 100,0    | 0 | 0,0           | 15,0 | 1,1  | 35,6 | 35,6 | 4,4  | 90,1                | 19  | 4,9                 | 19  | 100,0    | 0  | 0,0           | 12,9 | 3,9  | 23,9 | 30,0     | 12,9         | 51,1                               | 0,4465 | 1,35             | 0,62          | 2,90 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4774 | 0,4832 |
|  | No                         | 240 | 61,9                | 231 | 96,3     | 9 | 3,8           | 17,7 | 15,0 | 19,7 | 33,0 | 29,0 | 40,5                | 247 | 63,5                | 236 | 95,5     | 11 | 4,5           | 19,2 | 14,1 | 20,4 | 31,8     | 28,6         | 37,5                               | 0,7480 | 1,03             | 0,86          | 1,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9878 |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes                        | 33  | 8,5                 | 32  | 97,0     | 1 | 3,0           | 18,0 | 4,4  | 28,0 | 31,4 | 20,5 | 45,6                | 29  | 7,5                 | 27  | 93,1     | 2  | 6,9           | 20,2 | 5,9  | 28,1 | 33,9     | 22,5         | 44,8                               | 0,6533 | 1,13             | 0,67          | 1,89 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8766 | 0,9758 |
|  | No                         | 218 | 56,2                | 210 | 96,3     | 8 | 3,7           | 17,7 | 14,1 | 19,7 | 33,4 | 28,3 | 41,4                | 237 | 60,9                | 228 | 96,2     | 9  | 3,8           | 18,4 | 12,9 | 19,9 | 31,3     | 27,4         | 37,5                               | 0,6427 | 1,05             | 0,87          | 1,26 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7784 |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes                        | 59  | 15,2                | 57  | 96,6     | 2 | 3,4           | 15,7 | 6,4  | 21,3 | 30,7 | 22,1 | 45,2                | 61  | 15,7                | 58  | 95,1     | 3  | 4,9           | 17,7 | 6,7  | 21,3 | 26,3     | 21,5         | 33,9                               | 0,3395 | 1,20             | 0,83          | 1,73 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5041 | 0,4018 |
|  | No                         | 192 | 49,5                | 185 | 96,4     | 7 | 3,6           | 18,0 | 13,1 | 19,7 | 35,5 | 29,1 | 41,4                | 205 | 52,7                | 197 | 96,1     | 8  | 3,9           | 18,9 | 14,0 | 20,6 | 32,2     | 28,9         | 39,8                               | 0,8438 | 1,02             | 0,83          | 1,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8456 |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes                        | 9   | 2,3                 | 9   | 100,0    | 0 | 0,0           | 8,5  | 5,0  | 12,8 | 12,8 | 5,0  | 54,4                | 4   | 1,0                 | 4   | 100,0    | 0  | 0,0           | 19,2 | 17,7 | 22,7 | 21,7     | 17,7         | 51,4                               | 0,7682 | 1,21             | 0,33          | 4,40 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9559 | 0,6574 |
|  | No                         | 242 | 62,4                | 233 | 96,3     | 9 | 3,7           | 18,1 | 15,1 | 19,8 | 33,4 | 29,1 | 40,5                | 262 | 67,4                | 251 | 95,8     | 11 | 4,2           | 18,8 | 14,0 | 20,0 | 31,8     | 28,7         | 37,5                               | 0,5378 | 1,06             | 0,88          | 1,26 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7334 |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes                        | 25  | 6,4                 | 25  | 100,0    | 0 | 0,0           | 12,6 | 0,6  | 22,8 | 31,2 | 15,3 | 43,4                | 30  | 7,7                 | 29  | 96,7     | 1  | 3,3           | 15,6 | 6,2  | 22,5 | 42,6     | 18,8         | 64,3                               | 0,4773 | 0,82             | 0,47          | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3835 | 0,4095 |
|  | No                         | 226 | 58,2                | 217 | 96,0     | 9 | 4,0           | 18,0 | 15,1 | 19,7 | 35,1 | 29,1 | 41,4                | 236 | 60,7                | 226 | 95,8     | 10 | 4,2           | 19,2 | 14,1 | 20,6 | 30,8     | 28,1         | 34,1                               | 0,4613 | 1,07             | 0,89          | 1,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6042 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Headache

|   |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |      |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |      |   |        |               |  |
|---|-----|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------|------|---|--------|---------------|--|
|   |     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      |      |      | Interaction Test                              |        | Peto-Prentice |  |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes | 28                         | 7,2  | 28                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,4          | 3,0  | 30,3 | 39,7 | 19,7 | 49,2 | 39                  | 10,0 | 35                  | 89,7 | 4        | 10,3 | 21,9          | 9,2  | 30,1 | 39,0 | 27,4     | 60,3 | 0,7690                             | 0,93 | 0,56 | 1,54 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4567 | 0,4764        |  |
|   | No  | 223                        | 57,5 | 214                 | 96,0  | 9        | 4,0 | 17,6          | 15,0 | 19,7 | 33,0 | 28,3 | 41,0 | 227                 | 58,4 | 220                 | 96,9 | 7        | 3,1  | 17,7          | 12,1 | 19,8 | 30,6 | 25,8     | 33,7 | 0,3982                             | 1,08 | 0,90 | 1,31 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5078        |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/CDI70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_tte2.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDI70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_SNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_tte2\_inv\_sg\_INDIEDES\_ITIYAB.xls  
 13AUG2020 11:06

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |     |                     |     |          |    |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |                         |              |                    |                                  |   |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------------|----------------------------------|---|--------------|--------------|
| Name                                | Level                | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank<br>p-value                | Hazard Ratio            |                         |              | Convergence Status | Interaction Test<br>p-value (lr) | Peto-Prentice<br>p-value                      |              |              |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n  | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) |                                    | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | Hazard Ratio |                    |                                  |   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 240                        | 61,9 | 232                 | 96,7  | 8        | 3,3 | 18,9          | 15,3                | 22,3                | 45,6           | 37,4                    | 54,3                    | 257 | 66,1                | 244 | 94,9     | 13 | 5,1           | 20,0       | 18,1                | 25,6                | 44,0           | 36,4                               | 50,3                    | 0,9442                  | 0,99         | 0,83               | 1,19                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,7455       |
| Sex                                 | Male                 | 117                        | 30,2 | 116                 | 99,1  | 1        | 0,9 | 17,6          | 8,1                 | 22,2                | 43,1           | 30,5                    | 53,9                    | 124 | 31,9                | 121 | 97,6     | 3  | 2,4           | 18,3       | 9,3                 | 20,1                | 35,2           | 29,9                               | 44,7                    | 0,6461                  | 0,94         | 0,73               | 1,22                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6917       | 0,9758       |
|                                     | Female               | 123                        | 31,7 | 116                 | 94,3  | 7        | 5,7 | 21,0          | 17,3                | 27,6                | 46,6           | 35,6                    | 56,8                    | 133 | 34,2                | 123 | 92,5     | 10 | 7,5           | 27,6       | 18,7                | 31,8                | 50,3           | 40,3                               | 64,5                    | 0,9185                  | 1,01         | 0,79               | 1,31                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,6117       |
| Age                                 | < 18 years           | 10                         | 2,6  | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 23,2          | 8,3                 | 104,5               | 98,1           | 8,3                     | 192,8                   | 14  | 3,6                 | 14  | 100,0    | 0  | 0,0           | 33,7       | 6,2                 | 67,1                | 67,8           | 29,9                               | 95,6                    | 0,1598                  | 1,94         | 0,76               | 4,95                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0899       | 0,5964       |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 173                        | 44,6 | 169                 | 97,7  | 4        | 2,3 | 19,7          | 13,1                | 26,6                | 43,1           | 33,1                    | 53,9                    | 180 | 46,3                | 169 | 93,9     | 11 | 6,1           | 24,9       | 18,6                | 31,3                | 45,0           | 40,3                               | 55,0                    | 0,3270                  | 0,90         | 0,73               | 1,11                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1933       |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 49                         | 12,6 | 45                  | 91,8  | 4        | 8,2 | 15,9          | 6,6                 | 19,8                | 46,3           | 19,5                    | 69,1                    | 50  | 12,9                | 49  | 98,0     | 1  | 2,0           | 8,8        | 5,4                 | 19,2                | 24,4           | 18,7                               | 30,1                    | 0,0955                  | 1,41         | 0,94               | 2,12                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,1026       |
|                                     | >= 75 years          | 8                          | 2,1  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 25,4          | 4,3                 | 48,6                | 46,8           | 4,3                     | 65,1                    | 13  | 3,3                 | 12  | 92,3     | 1  | 7,7           | 14,6       | 1,9                 | 57,6                | 57,6           | 7,3                                | 78,2                    | 0,2970                  | 0,61         | 0,23               | 1,57                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,6127       |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 80                         | 20,6 | 80                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 10,5          | 6,3                 | 18,8                | 24,6           | 19,3                    | 35,5                    | 97  | 24,9                | 94  | 96,9     | 3  | 3,1           | 12,4       | 7,3                 | 18,4                | 33,7           | 19,6                               | 45,3                    | 0,1689                  | 0,81         | 0,60               | 1,09                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0974       | 0,3574       |
|                                     | >= 15                | 160                        | 41,2 | 152                 | 95,0  | 8        | 5,0 | 27,4          | 17,7                | 33,1                | 55,0           | 45,9                    | 65,0                    | 160 | 41,1                | 150 | 93,8     | 10 | 6,3           | 28,4       | 22,0                | 31,3                | 45,3           | 40,2                               | 55,8                    | 0,5329                  | 1,07         | 0,86               | 1,35                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,7066       |
| Geographic region                   | Asia                 | 68                         | 17,5 | 68                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 8,2           | 6,1                 | 15,9                | 26,8           | 17,7                    | 37,4                    | 69  | 17,7                | 66  | 95,7     | 3  | 4,3           | 8,5        | 5,9                 | 13,6                | 20,3           | 13,8                               | 42,4                    | 0,5172                  | 0,89         | 0,64               | 1,26                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2907       | 0,8604       |
|                                     | Rest of the world    | 172                        | 44,3 | 164                 | 95,3  | 8        | 4,7 | 22,6          | 18,9                | 29,5                | 55,7           | 46,9                    | 65,7                    | 188 | 48,3                | 178 | 94,7     | 10 | 5,3           | 28,9       | 22,0                | 31,3                | 50,1           | 41,4                               | 58,4                    | 0,6446                  | 1,05         | 0,85               | 1,30                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,9355       |
| Body weight                         | < 80 kg              | 137                        | 35,3 | 134                 | 97,8  | 3        | 2,2 | 18,0          | 9,3                 | 21,7                | 45,6           | 35,6                    | 54,4                    | 139 | 35,7                | 133 | 95,7     | 6  | 4,3           | 18,6       | 12,9                | 25,6                | 44,5           | 33,7                               | 51,4                    | 0,9167                  | 1,01         | 0,80               | 1,29                             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9021       | 1,0000       |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |      |   |        |        |    |
|--|---------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------------------|------|---|--------|--------|----|
|  |                     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      | Interaction Test |      | Peto-Prentice                                 |        |        |    |
|  | >= 80 kg            | 103                        | 26,5 | 98                  | 95,1  | 5        | 4,9 | 21,0          | 15,1 | 27,8 | 49,3 | 31,1 | 56,8 | 118                 | 30,3 | 111                 | 94,1  | 7        | 5,9  | 22,0          | 18,4 | 29,9 | 42,8 | 32,5     | 58,4 | 0,9199                             | 0,99 | 0,75             | 1,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6667 |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn             | 17                         | 4,4  | 16                  | 94,1  | 1        | 5,9 | 8,3           | 3,0  | 21,7 | 22,5 | 8,1  | 65,3 | 18                  | 4,6  | 16                  | 88,9  | 2        | 11,1 | 22,0          | 3,1  | 36,4 | 43,4 | 22,0     | 72,5 | 0,3793                             | 0,73 | 0,36             | 1,47 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8691 | 0,2487 |    |
|  | A/H3                | 111                        | 28,6 | 108                 | 97,3  | 3        | 2,7 | 18,9          | 12,9 | 22,6 | 40,3 | 28,5 | 50,8 | 129                 | 33,2 | 123                 | 95,3  | 6        | 4,7  | 19,6          | 14,9 | 25,6 | 38,5 | 30,7     | 44,8 | 0,9054                             | 1,02 | 0,78             | 1,32 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9775 |    |
|  | B                   | 105                        | 27,1 | 101                 | 96,2  | 4        | 3,8 | 22,3          | 15,0 | 35,5 | 54,3 | 42,6 | 65,1 | 97                  | 24,9 | 92                  | 94,8  | 5        | 5,2  | 20,1          | 9,1  | 31,8 | 55,8 | 42,8     | 70,7 | 0,9935                             | 1,00 | 0,75             | 1,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8029 |    |
|  | Miscellaneous       | 7                          | 1,8  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,1          | 1,7  | 67,3 | 67,3 | 1,7  | 92,3 | 13                  | 3,3  | 13                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 21,5          | 14,6 | 39,9 | 39,9 | 17,7     | 94,8 | 0,8743                             | 0,93 | 0,36             | 2,37 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9686 |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 128                        | 33,0 | 124                 | 96,9  | 4        | 3,1 | 18,6          | 11,7 | 21,0 | 36,5 | 28,2 | 50,2 | 147                 | 37,8 | 139                 | 94,6  | 8        | 5,4  | 19,6          | 17,4 | 25,6 | 40,1 | 31,9     | 44,8 | 0,8362                             | 0,97 | 0,76             | 1,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9901 | 0,6138 |    |
|  | B                   | 105                        | 27,1 | 101                 | 96,2  | 4        | 3,8 | 22,3          | 15,0 | 35,5 | 54,3 | 42,6 | 65,1 | 97                  | 24,9 | 92                  | 94,8  | 5        | 5,2  | 20,1          | 9,1  | 31,8 | 55,8 | 42,8     | 70,7 | 0,9935                             | 1,00 | 0,75             | 1,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8029 |    |
|  | Miscellaneous       | 7                          | 1,8  | 7                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,1          | 1,7  | 67,3 | 67,3 | 1,7  | 92,3 | 13                  | 3,3  | 13                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 21,5          | 14,6 | 39,9 | 39,9 | 17,7     | 94,8 | 0,8743                             | 0,93 | 0,36             | 2,37 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9686 |    |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 109                        | 28,1 | 109                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,3          | 8,1  | 20,1 | 42,6 | 26,3 | 52,0 | 97                  | 24,9 | 93                  | 95,9  | 4        | 4,1  | 18,8          | 10,1 | 24,9 | 38,3 | 30,0     | 45,3 | 0,9525                             | 0,99 | 0,75             | 1,31 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7657 | 0,7254 |    |
|  | > 24 to <= 48 hours | 130                        | 33,5 | 122                 | 93,8  | 8        | 6,2 | 22,3          | 18,3 | 29,4 | 50,8 | 39,0 | 65,3 | 160                 | 41,1 | 151                 | 94,4  | 9        | 5,6  | 20,8          | 18,4 | 29,1 | 45,9 | 38,5     | 57,6 | 0,7281                             | 1,04 | 0,82             | 1,32 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8768 |    |
|  | Missing             | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,8          | NE   | NE   | 15,8 | NE   | NE   | 0                   | 0,0  | 0                   | 0,0   | 0        | 0,0  | NE            | NE   | NE   | NE   | NE       | NE   | NE                                 | NE   | NE               | NE   | NE  | NE     | NE     | NE |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 47                         | 12,1 | 45                  | 95,7  | 2        | 4,3 | 17,7          | 7,5  | 33,0 | 45,9 | 29,4 | 64,5 | 49                  | 12,6 | 45                  | 91,8  | 4        | 8,2  | 14,9          | 8,5  | 31,9 | 42,4 | 31,8     | 55,7 | 0,9632                             | 1,01 | 0,67             | 1,53 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | NE     | 0,8831 |    |
|  | No                  | 193                        | 49,7 | 187                 | 96,9  | 6        | 3,1 | 18,9          | 15,1 | 22,6 | 45,1 | 35,5 | 54,3 | 208                 | 53,5 | 199                 | 95,7  | 9        | 4,3  | 20,1          | 18,4 | 25,6 | 44,2 | 34,8     | 51,8 | 0,9586                             | 0,99 | 0,81             | 1,21 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6984 |    |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |   |        |                  |  |               |  |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|------|--------------|------|---|--------|------------------|--|---------------|--|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           |      | Hazard Ratio |      |   |        | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 81                         | 20,9 | 79                  | 97,5  | 2        | 2,5  | 18,8          | 7,5  | 26,6 | 48,6 | 33,2 | 55,6 | 88                  | 22,6 | 84                  | 95,5 | 4        | 4,5 | 17,9          | 8,5  | 20,1 | 40,3 | 26,6 | 55,4 | 0,8876                             | 1,02 | 0,75         | 1,39 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7724 | 0,7722           |  |               |  |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 64                         | 16,5 | 62                  | 96,9  | 2        | 3,1  | 17,4          | 8,3  | 22,6 | 38,9 | 27,1 | 65,1 | 64                  | 16,5 | 59                  | 92,2 | 5        | 7,8 | 23,5          | 9,3  | 33,7 | 51,4 | 35,2 | 72,5 | 0,4521                             | 0,87 | 0,61         | 1,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2237           |  |               |  |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 59                         | 15,2 | 58                  | 98,3  | 1        | 1,7  | 21,1          | 7,9  | 29,5 | 44,5 | 31,5 | 64,5 | 77                  | 19,8 | 74                  | 96,1 | 3        | 3,9 | 20,3          | 13,4 | 30,0 | 41,4 | 30,1 | 55,0 | 0,9601                             | 0,99 | 0,70         | 1,40 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9078           |  |               |  |
|   | Missing  | 36                         | 9,3  | 33                  | 91,7  | 3        | 8,3  | 22,3          | 7,4  | 29,4 | 43,9 | 28,1 | 58,8 | 28                  | 7,2  | 27                  | 96,4 | 1        | 3,6 | 28,4          | 6,2  | 34,1 | 44,3 | 31,3 | 54,3 | 0,7824                             | 1,07 | 0,65         | 1,79 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9195           |  |               |  |
| Vaccination status                                | Yes  | 49                         | 12,6 | 46                  | 93,9  | 3        | 6,1  | 17,3          | 8,1  | 20,1 | 33,2 | 18,9 | 45,6 | 64                  | 16,5 | 61                  | 95,3 | 3        | 4,7 | 13,9          | 8,4  | 19,3 | 30,1 | 19,6 | 44,1 | 0,2373                             | 1,27 | 0,85         | 1,89 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0884 | 0,6033           |  |               |  |
|   | No   | 191                        | 49,2 | 186                 | 97,4  | 5        | 2,6  | 19,8          | 15,1 | 27,1 | 49,3 | 40,5 | 56,8 | 193                 | 49,6 | 183                 | 94,8 | 10       | 5,2 | 22,1          | 19,2 | 30,0 | 45,0 | 40,3 | 54,3 | 0,3755                             | 0,91 | 0,74         | 1,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4174           |  |               |  |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 37                         | 9,5  | 33                  | 89,2  | 4        | 10,8 | 17,3          | 6,6  | 33,2 | 46,3 | 19,8 | 69,7 | 43                  | 11,1 | 42                  | 97,7 | 1        | 2,3 | 7,4           | 3,1  | 18,7 | 23,2 | 14,6 | 44,8 | 0,1041                             | 1,46 | 0,92         | 2,31 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0936 | 0,1032           |  |               |  |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 20                         | 5,2  | 20                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 12,3          | 4,3  | 39,0 | 46,5 | 11,7 | 82,4 | 20                  | 5,1  | 19                  | 95,0 | 1        | 5,0 | 19,1          | 5,2  | 26,6 | 28,9 | 18,5 | 66,9 | 0,7140                             | 0,89 | 0,47         | 1,69 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 1,0000           |  |               |  |
|   | Other  | 183                        | 47,2 | 179                 | 97,8  | 4        | 2,2  | 20,1          | 15,1 | 26,3 | 45,3 | 35,5 | 54,3 | 194                 | 49,9 | 183                 | 94,3 | 11       | 5,7 | 27,4          | 19,3 | 31,8 | 45,3 | 42,0 | 55,8 | 0,4563                             | 0,92 | 0,75         | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2002           |  |               |  |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 97                         | 25,0 | 93                  | 95,9  | 4        | 4,1  | 27,1          | 11,8 | 30,5 | 51,9 | 37,4 | 65,3 | 110                 | 28,3 | 103                 | 93,6 | 7        | 6,4 | 28,9          | 18,4 | 33,7 | 45,0 | 41,4 | 56,8 | 0,9886                             | 1,00 | 0,76         | 1,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9406 | 0,8783           |  |               |  |
|   | No   | 143                        | 36,9 | 139                 | 97,2  | 4        | 2,8  | 18,3          | 11,7 | 20,1 | 43,6 | 29,0 | 52,0 | 147                 | 37,8 | 141                 | 95,9 | 6        | 4,1 | 18,7          | 9,3  | 21,1 | 38,5 | 30,1 | 51,8 | 0,9057                             | 0,99 | 0,78         | 1,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8052           |  |               |  |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 74                         | 19,1 | 71                  | 95,9  | 3        | 4,1  | 20,1          | 9,4  | 29,5 | 48,0 | 37,2 | 65,0 | 84                  | 21,6 | 78                  | 92,9 | 6        | 7,1 | 19,5          | 9,3  | 29,1 | 44,2 | 31,9 | 56,8 | 0,6706                             | 1,07 | 0,78         | 1,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6313 | 0,7635           |  |               |  |
|   | No   | 166                        | 42,8 | 161                 | 97,0  | 5        | 3,0  | 18,8          | 11,8 | 22,5 | 42,6 | 31,7 | 53,9 | 173                 | 44,5 | 166                 | 96,0 | 7        | 4,0 | 20,1          | 18,1 | 27,4 | 44,0 | 34,1 | 49,2 | 0,7361                             | 0,96 | 0,78         | 1,20 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5543           |  |               |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|  |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |              |      |                  |      |   |        |        |
|--|-----|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|------|------|------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|------|------------------------------------|-------|--------------|------|------------------|------|---|--------|--------|
|  |     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |      |      |      |      | Patients            |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      |      | log-rank                           |       | Hazard Ratio |      | Interaction Test |      | Peto-Prentice                                 |        |        |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes | 10                         | 2,6  | 8                   | 80,0  | 2        | 20,0 | 26,6          | 5,0  | 45,6 | 38,3 | 5,0  | 266,4               | 15  | 3,9                 | 15  | 100,0    | 0  | 0,0           | 30,7 | 7,3  | 40,7 | 44,8 | 29,1                               | 65,5  | 0,3823       | 1,50 | 0,60             | 3,75 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0485 | 0,9110 |
|  | No  | 230                        | 59,3 | 224                 | 97,4  | 6        | 2,6  | 18,8          | 15,1 | 22,2 | 45,6 | 37,4 | 54,4                | 242 | 62,2                | 229 | 94,6     | 13 | 5,4           | 19,8 | 14,9 | 23,5 | 44,0 | 35,2                               | 50,3  | 0,6042       | 0,95 | 0,79             | 1,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6855 |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes | 12                         | 3,1  | 12                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 6,5           | 1,1  | 53,9 | 59,5 | 3,0  | 94,1                | 17  | 4,4                 | 17  | 100,0    | 0  | 0,0           | 25,6 | 6,3  | 32,5 | 51,4 | 18,8                               | 95,6  | 0,8652       | 0,94 | 0,44             | 2,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6793 | 0,6244 |
|  | No  | 228                        | 58,8 | 220                 | 96,5  | 8        | 3,5  | 18,9          | 15,8 | 22,5 | 45,1 | 35,6 | 52,5                | 240 | 61,7                | 227 | 94,6     | 13 | 5,4           | 20,0 | 17,7 | 25,3 | 44,0 | 36,4                               | 50,1  | 0,9534       | 1,01 | 0,84             | 1,21 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8398 |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes | 24                         | 6,2  | 23                  | 95,8  | 1        | 4,2  | 18,0          | 3,0  | 22,5 | 32,7 | 18,8 | 65,3                | 35  | 9,0                 | 33  | 94,3     | 2  | 5,7           | 19,6 | 9,3  | 30,6 | 54,3 | 30,0                               | 78,1  | 0,1634       | 0,68 | 0,39             | 1,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1664 | 0,2154 |
|  | No  | 216                        | 55,7 | 209                 | 96,8  | 7        | 3,2  | 18,9          | 15,1 | 25,9 | 45,9 | 39,0 | 54,4                | 222 | 57,1                | 211 | 95,0     | 11 | 5,0           | 20,1 | 17,4 | 25,6 | 43,3 | 36,4                               | 49,2  | 0,7278       | 1,03 | 0,85             | 1,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9363 |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes | 57                         | 14,7 | 53                  | 93,0  | 4        | 7,0  | 15,9          | 6,6  | 19,8 | 46,3 | 19,8 | 65,1                | 63  | 16,2                | 61  | 96,8     | 2  | 3,2           | 8,8  | 5,4  | 19,2 | 26,6 | 19,6                               | 31,9  | 0,2649       | 1,23 | 0,85             | 1,78 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1501 | 0,1763 |
|  | No  | 183                        | 47,2 | 179                 | 97,8  | 4        | 2,2  | 20,1          | 15,1 | 26,3 | 45,3 | 35,5 | 54,3                | 194 | 49,9                | 183 | 94,3     | 11 | 5,7           | 27,4 | 19,3 | 31,8 | 45,3 | 42,0                               | 55,8  | 0,4563       | 0,92 | 0,75             | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2002 |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes | 8                          | 2,1  | 7                   | 87,5  | 1        | 12,5 | 18,9          | 6,2  | 35,6 | 35,6 | 6,2  | 103,8               | 4   | 1,0                 | 4   | 100,0    | 0  | 0,0           | 35,5 | 19,6 | 76,1 | 63,7 | 19,6                               | 104,6 | 0,9816       | 1,02 | 0,28             | 3,65 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9116 | 0,7367 |
|  | No  | 232                        | 59,8 | 225                 | 97,0  | 7        | 3,0  | 18,8          | 15,1 | 22,3 | 45,6 | 37,4 | 54,3                | 253 | 65,0                | 240 | 94,9     | 13 | 5,1           | 20,0 | 17,7 | 25,3 | 43,3 | 36,4                               | 49,2  | 0,9660       | 1,00 | 0,83             | 1,19 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7652 |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes | 25                         | 6,4  | 23                  | 92,0  | 2        | 8,0  | 8,7           | 1,7  | 18,9 | 22,2 | 15,3 | 42,5                | 32  | 8,2                 | 29  | 90,6     | 3  | 9,4           | 8,0  | 2,8  | 18,7 | 20,1 | 8,7                                | 38,5  | 0,6436       | 0,88 | 0,51             | 1,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5851 | 0,8548 |
|  | No  | 215                        | 55,4 | 209                 | 97,2  | 6        | 2,8  | 19,7          | 17,3 | 27,1 | 46,9 | 39,7 | 55,6                | 225 | 57,8                | 215 | 95,6     | 10 | 4,4           | 23,2 | 18,5 | 29,5 | 44,8 | 40,2                               | 54,0  | 0,9605       | 1,00 | 0,83             | 1,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7596 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Nasal Discharge/Nasal Congestion

|   |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |        |
|---|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|--------|
|   |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes | 30                         | 7,7  | 28                  | 93,3 | 2        | 6,7 | 22,6          | 6,3  | 30,5 | 40,3 | 27,2 | 58,8 | 32                  | 8,2  | 30                  | 93,8 | 2        | 6,3 | 29,8          | 17,7 | 31,9 | 42,8 | 30,9 | 77,2 | 0,9629                             | 0,99         | 0,58 | 1,67 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8496        | 0,4859 |
|   | No  | 210                        | 54,1 | 204                 | 97,1 | 6        | 2,9 | 18,8          | 12,9 | 22,2 | 46,1 | 37,4 | 55,0 | 225                 | 57,8 | 214                 | 95,1 | 11       | 4,9 | 19,5          | 14,6 | 23,2 | 44,1 | 35,2 | 50,3 | 0,9988                             | 1,00         | 0,83 | 1,21 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,9357 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Feverishness or Chills

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |      |                     |      |          |     |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |                         |              |                    |   |   |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------------|---|---|--------------|--------------|
| Name                                | Level                | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank<br>p-value                | Hazard Ratio            |                         |              | Convergence Status | Interaction Test<br>p-value (lr)              | Peto-Prentice<br>p-value                      |              |              |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n    | %                   | n    | %        | n   | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) |                                    | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | Hazard Ratio |                    |   |   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 348                        | 89,7 | 343                 | 98,6  | 5        | 1,4 | 16,5          | 14,6                | 18,2                | 28,3           | 31,8                    | 347                     | 89,2 | 334                 | 96,3 | 13       | 3,7 | 17,3          | 15,6       | 19,0                | 29,1                | 25,2           | 30,8                               | 0,8305                  | 1,02                    | 0,87         | 1,18               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   | 0,9936       |              |
| Sex                                 | Male                 | 174                        | 44,8 | 172                 | 98,9  | 2        | 1,1 | 16,7          | 12,6                | 18,5                | 28,5           | 35,1                    | 173                     | 44,5 | 168                 | 97,1 | 5        | 2,9 | 15,2          | 8,8        | 17,8                | 23,5                | 20,5           | 29,9                               | 0,4001                  | 1,10                    | 0,89         | 1,36               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3734  | 0,2392       |              |
|                                     | Female               | 174                        | 44,8 | 171                 | 98,3  | 3        | 1,7 | 16,5          | 14,2                | 18,8                | 28,3           | 22,6                    | 32,1                    | 174  | 44,7                | 166  | 95,4     | 8   | 4,6           | 19,6       | 16,5                | 21,3                | 30,6           | 28,4                               | 34,0                    | 0,6811                  | 0,96         | 0,77               | 1,19  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2336       |
| Age                                 | < 18 years           | 12                         | 3,1  | 12                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 12,4          | 2,1                 | 21,7                | 22,4           | 7,8                     | 46,7                    | 16   | 4,1                 | 16   | 100,0    | 0   | 0,0           | 14,0       | 0,2                 | 20,0                | 20,2           | 11,5                               | 33,7                    | 0,7664                  | 1,13         | 0,52               | 2,45  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4591       | 0,7473       |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 236                        | 60,8 | 233                 | 98,7  | 3        | 1,3 | 17,9          | 14,5                | 18,8                | 29,5           | 24,9                    | 33,1                    | 245  | 63,0                | 235  | 95,9     | 10  | 4,1           | 17,8       | 15,7                | 19,9                | 30,0           | 25,8                               | 32,0                    | 0,9414                  | 0,99         | 0,83               | 1,19  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8777       |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 73                         | 18,8 | 71                  | 97,3  | 2        | 2,7 | 15,8          | 11,1                | 19,0                | 29,0           | 19,5                    | 39,0                    | 67   | 17,2                | 66   | 98,5     | 1   | 1,5           | 18,2       | 8,5                 | 21,0                | 28,4           | 21,3                               | 30,7                    | 0,2451                  | 1,22         | 0,87               | 1,72  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,7246       |
|                                     | >= 75 years          | 27                         | 7,0  | 27                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 16,5          | 4,2                 | 18,5                | 26,3           | 18,2                    | 43,4                    | 19   | 4,9                 | 17   | 89,5     | 2   | 10,5          | 7,5        | 2,8                 | 19,8                | 26,1           | 7,5                                | 52,3                    | 0,4114                  | 0,77         | 0,41               | 1,44  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,9320       |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 156                        | 40,2 | 156                 | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,4          | 11,6                | 17,9                | 21,4           | 19,0                    | 27,2                    | 165  | 42,4                | 160  | 97,0     | 5   | 3,0           | 15,2       | 7,8                 | 17,1                | 21,6           | 19,9                               | 28,6                    | 0,4526                  | 0,92         | 0,74               | 1,15  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3519       | 0,7686       |
|                                     | >= 15                | 192                        | 49,5 | 187                 | 97,4  | 5        | 2,6 | 18,5          | 15,7                | 21,3                | 35,6           | 29,2                    | 40,3                    | 182  | 46,8                | 174  | 95,6     | 8   | 4,4           | 20,4       | 17,7                | 22,9                | 31,3           | 29,1                               | 34,0                    | 0,5766                  | 1,06         | 0,86               | 1,31  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,8362       |
| Geographic region                   | Asia                 | 144                        | 37,1 | 143                 | 99,3  | 1        | 0,7 | 15,3          | 12,6                | 17,9                | 22,9           | 19,5                    | 28,2                    | 136  | 35,0                | 132  | 97,1     | 4   | 2,9           | 17,1       | 10,9                | 19,0                | 24,9           | 20,8                               | 31,1                    | 0,3486                  | 0,89         | 0,70               | 1,13  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1947       | 0,4854       |
|                                     | Rest of the world    | 204                        | 52,6 | 200                 | 98,0  | 4        | 2,0 | 18,0          | 14,8                | 19,5                | 31,7           | 27,6                    | 38,3                    | 211  | 54,2                | 202  | 95,7     | 9   | 4,3           | 17,6       | 14,0                | 19,9                | 29,9           | 26,8                               | 31,8                    | 0,3548                  | 1,10         | 0,90               | 1,33  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5039       |
| Body weight                         | < 80 kg              | 217                        | 55,9 | 214                 | 98,6  | 3        | 1,4 | 16,5          | 14,5                | 18,4                | 30,2           | 24,2                    | 35,6                    | 208  | 53,5                | 202  | 97,1     | 6   | 2,9           | 17,6       | 15,5                | 19,6                | 28,9           | 23,7                               | 30,8                    | 0,8265                  | 1,02         | 0,84               | 1,24  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8339       | 0,7529       |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Feverishness or Chills

|  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |    |    |                  |    |   |    |    |        |        |
|--|---------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|------|--------------|------|----|----|------------------|----|---|----|----|--------|--------|
|  |                     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           |      | Hazard Ratio |      |    |    | Interaction Test |    | Peto-Prentice                                 |    |    |        |        |
|  | >= 80 kg            | 131                        | 33,8 | 129                 | 98,5  | 2        | 1,5 | 16,7          | 11,1 | 18,9 | 26,0 | 20,9 | 31,3 | 139                 | 35,7 | 132                 | 95,0 | 7        | 5,0 | 16,7          | 10,0 | 20,0 | 29,2 | 23,5 | 32,1 | 0,8826                             | 0,98 | 0,77         | 1,25 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,6126 |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 28                         | 7,2  | 28                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,2          | 8,3  | 21,3 | 25,6 | 18,1 | 41,1 | 31                  | 8,0  | 30                  | 96,8 | 1        | 3,2 | 17,3          | 8,8  | 20,1 | 23,2 | 19,6 | 34,0 | 0,6470                             | 0,88 | 0,52         | 1,50 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,3252 | 0,9102 |
|  | A/H3                | 162                        | 41,8 | 158                 | 97,5  | 4        | 2,5 | 16,5          | 12,8 | 18,3 | 26,7 | 21,6 | 30,1 | 176                 | 45,2 | 170                 | 96,6 | 6        | 3,4 | 17,1          | 13,4 | 19,2 | 28,4 | 21,6 | 30,3 | 0,6895                             | 1,05 | 0,84         | 1,30 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,8520 |        |
|  | B                   | 149                        | 38,4 | 148                 | 99,3  | 1        | 0,7 | 17,3          | 13,1 | 18,9 | 31,8 | 22,7 | 38,8 | 128                 | 32,9 | 123                 | 96,1 | 5        | 3,9 | 17,8          | 9,6  | 22,7 | 30,8 | 26,2 | 36,3 | 0,5075                             | 0,92 | 0,72         | 1,17 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,6053 |        |
|  | Miscellaneous       | 9                          | 2,3  | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 37,0          | 12,0 | 39,4 | 39,4 | 12,0 | 77,4 | 12                  | 3,1  | 11                  | 91,7 | 1        | 8,3 | 15,0          | 7,8  | 21,0 | 21,2 | 8,2  | 39,3 | 0,0374                             | 3,01 | 1,02         | 8,89 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,0706 |        |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 190                        | 49,0 | 186                 | 97,9  | 4        | 2,1 | 15,9          | 13,1 | 18,2 | 26,1 | 21,7 | 29,5 | 207                 | 53,2 | 200                 | 96,6 | 7        | 3,4 | 17,3          | 15,6 | 19,2 | 27,3 | 21,6 | 30,3 | 0,8118                             | 1,02 | 0,84         | 1,25 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,2135 | 0,8557 |
|  | B                   | 149                        | 38,4 | 148                 | 99,3  | 1        | 0,7 | 17,3          | 13,1 | 18,9 | 31,8 | 22,7 | 38,8 | 128                 | 32,9 | 123                 | 96,1 | 5        | 3,9 | 17,8          | 9,6  | 22,7 | 30,8 | 26,2 | 36,3 | 0,5075                             | 0,92 | 0,72         | 1,17 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,6053 |        |
|  | Miscellaneous       | 9                          | 2,3  | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 37,0          | 12,0 | 39,4 | 39,4 | 12,0 | 77,4 | 12                  | 3,1  | 11                  | 91,7 | 1        | 8,3 | 15,0          | 7,8  | 21,0 | 21,2 | 8,2  | 39,3 | 0,0374                             | 3,01 | 1,02         | 8,89 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,0706 |        |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 157                        | 40,5 | 156                 | 99,4  | 1        | 0,6 | 15,8          | 12,1 | 18,2 | 28,0 | 21,4 | 33,4 | 138                 | 35,5 | 131                 | 94,9 | 7        | 5,1 | 17,6          | 12,4 | 20,1 | 28,8 | 22,9 | 31,0 | 0,8625                             | 0,98 | 0,78         | 1,24 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,5517 | 0,9540 |
|  | > 24 to <= 48 hours | 190                        | 49,0 | 186                 | 97,9  | 4        | 2,1 | 17,9          | 14,8 | 18,9 | 29,0 | 22,7 | 33,1 | 209                 | 53,7 | 203                 | 97,1 | 6        | 2,9 | 17,3          | 13,4 | 19,6 | 29,1 | 23,9 | 31,7 | 0,5595                             | 1,06 | 0,87         | 1,30 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,8581 |        |
|  | Missing             | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,8          | NE   | NE   | 15,8 | NE   | NE   | 0                   | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0        | 0,0 | NE            | NE   | NE   | NE   | NE   | NE   | NE                                 | NE   | NE           | NE   | NE | NE | NE               | NE | NE  | NE | NE | NE     |        |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 66                         | 17,0 | 64                  | 97,0  | 2        | 3,0 | 18,4          | 13,1 | 20,3 | 33,5 | 21,3 | 39,4 | 66                  | 17,0 | 62                  | 93,9 | 4        | 6,1 | 18,4          | 8,5  | 20,5 | 28,6 | 20,6 | 33,9 | 0,7925                             | 1,05 | 0,74         | 1,49 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,7666 | 0,6070 |
|  | No                  | 282                        | 72,7 | 279                 | 98,9  | 3        | 1,1 | 15,9          | 13,9 | 18,0 | 27,7 | 22,8 | 31,3 | 281                 | 72,2 | 272                 | 96,8 | 9        | 3,2 | 16,8          | 14,0 | 18,8 | 29,2 | 24,4 | 30,8 | 0,9489                             | 1,01 | 0,85         | 1,19 |    |    |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |    | 0,8091 |        |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Feverishness or Chills

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |                  |   |        |        |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------|------------------|---|--------|--------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice                                 |        |        |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 128                        | 33,0 | 127                 | 99,2  | 1        | 0,8 | 18,0          | 12,8 | 19,5 | 31,2 | 22,1 | 38,3 | 120                 | 30,8 | 116                 | 96,7  | 4        | 3,3 | 15,5          | 8,9  | 18,2 | 25,8 | 20,7     | 30,8 | 0,3080                             | 1,14 | 0,89 | 1,47             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5798 | 0,2408 |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 98                         | 25,3 | 96                  | 98,0  | 2        | 2,0 | 15,8          | 12,5 | 17,6 | 22,5 | 19,3 | 28,0 | 85                  | 21,9 | 81                  | 95,3  | 4        | 4,7 | 17,3          | 9,6  | 20,0 | 27,3 | 21,3     | 32,2 | 0,8260                             | 0,97 | 0,72 | 1,30             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4967 |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 77                         | 19,8 | 76                  | 98,7  | 1        | 1,3 | 18,2          | 7,9  | 20,9 | 31,7 | 24,2 | 39,7 | 102                 | 26,2 | 98                  | 96,1  | 4        | 3,9 | 17,8          | 9,1  | 19,9 | 28,4 | 22,1     | 32,6 | 0,6405                             | 0,93 | 0,69 | 1,26             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8610 |
|   | Missing  | 45                         | 11,6 | 44                  | 97,8  | 1        | 2,2 | 18,0          | 8,7  | 19,7 | 30,8 | 19,2 | 41,7 | 40                  | 10,3 | 39                  | 97,5  | 1        | 2,5 | 24,7          | 18,4 | 30,3 | 32,6 | 29,5     | 42,9 | 0,7656                             | 0,94 | 0,60 | 1,45             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2433 |
| Vaccination status                                | Yes  | 83                         | 21,4 | 82                  | 98,8  | 1        | 1,2 | 16,4          | 9,6  | 18,5 | 22,8 | 19,0 | 28,2 | 89                  | 22,9 | 86                  | 96,6  | 3        | 3,4 | 17,1          | 12,1 | 20,2 | 28,4 | 20,9     | 31,9 | 0,4776                             | 0,90 | 0,66 | 1,21             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4515 | 0,3693 |
|   | No   | 265                        | 68,3 | 261                 | 98,5  | 4        | 1,5 | 16,9          | 14,3 | 18,5 | 31,3 | 25,2 | 35,6 | 258                 | 66,3 | 248                 | 96,1  | 10       | 3,9 | 17,4          | 13,9 | 19,7 | 29,4 | 25,2     | 31,0 | 0,6152                             | 1,05 | 0,88 | 1,24             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6286 |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 70                         | 18,0 | 68                  | 97,1  | 2        | 2,9 | 16,4          | 12,1 | 18,4 | 26,7 | 19,5 | 38,0 | 59                  | 15,2 | 56                  | 94,9  | 3        | 5,1 | 17,1          | 7,1  | 20,1 | 24,4 | 20,5     | 31,7 | 0,8011                             | 1,05 | 0,73 | 1,50             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6982 | 0,9815 |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 30                         | 7,7  | 30                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 14,3          | 6,2  | 19,3 | 29,7 | 18,2 | 51,7 | 27                  | 6,9  | 27                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 10,0          | 5,3  | 23,7 | 29,5 | 12,4     | 40,2 | 0,5838                             | 1,16 | 0,68 | 1,97             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5762 |
|   | Other  | 248                        | 63,9 | 245                 | 98,8  | 3        | 1,2 | 17,4          | 14,5 | 18,8 | 29,2 | 24,2 | 33,0 | 261                 | 67,1 | 251                 | 96,2  | 10       | 3,8 | 17,6          | 15,6 | 19,6 | 29,9 | 25,3     | 31,9 | 0,8511                             | 0,98 | 0,82 | 1,17             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9098 |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 138                        | 35,6 | 134                 | 97,1  | 4        | 2,9 | 18,2          | 14,5 | 20,7 | 30,2 | 25,2 | 33,7 | 134                 | 34,4 | 129                 | 96,3  | 5        | 3,7 | 20,0          | 17,4 | 21,3 | 30,0 | 25,3     | 33,7 | 0,4580                             | 0,91 | 0,72 | 1,16             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2580 | 0,4969 |
|   | No   | 210                        | 54,1 | 209                 | 99,5  | 1        | 0,5 | 16,4          | 12,6 | 18,0 | 26,7 | 21,4 | 32,1 | 213                 | 54,8 | 205                 | 96,2  | 8        | 3,8 | 15,6          | 9,1  | 18,2 | 26,8 | 21,5     | 30,7 | 0,3735                             | 1,09 | 0,90 | 1,33             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5851 |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 112                        | 28,9 | 111                 | 99,1  | 1        | 0,9 | 14,9          | 7,9  | 18,5 | 30,0 | 21,4 | 37,5 | 116                 | 29,8 | 110                 | 94,8  | 6        | 5,2 | 15,9          | 8,7  | 19,0 | 25,1 | 20,8     | 30,3 | 0,2007                             | 1,19 | 0,91 | 1,55             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1476 | 0,3166 |
|   | No   | 236                        | 60,8 | 232                 | 98,3  | 4        | 1,7 | 17,9          | 14,8 | 18,5 | 28,0 | 22,8 | 31,8 | 231                 | 59,4 | 224                 | 97,0  | 7        | 3,0 | 17,9          | 15,7 | 20,0 | 29,9 | 25,9     | 32,1 | 0,5252                             | 0,94 | 0,78 | 1,13             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4366 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Feverishness or Chills

|  | Baloxavir Marboxil (N=388) |     |                     |     |          |   |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |          |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                  |               |      |   |        |        |
|--|----------------------------|-----|---------------------|-----|----------|---|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|----------|--------------|------------------------------------|--------|------------------|---------------|------|---|--------|--------|
|  | Patients                   |     | Patients with Event |     | Censored |   | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                    |        | Interaction Test | Peto-Prentice |      |   |        |        |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                        | 15  | 3,9                 | 14  | 93,3     | 1 | 6,7           | 15,6 | 3,0  | 23,2 | 26,1 | 4,2  | 41,1                | 13  | 3,3                 | 13  | 100,0    | 0  | 0,0           | 29,1 | 16,3 | 32,6 | 32,6     | 26,8         | 54,8                               | 0,6847 | 0,85             | 0,39          | 1,85 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9206 | 0,2075 |
|  | No                         | 333 | 85,8                | 329 | 98,8     | 4 | 1,2           | 16,7 | 14,6 | 18,2 | 29,0 | 24,2 | 32,1                | 334 | 85,9                | 321 | 96,1     | 13 | 3,9           | 17,3 | 14,0 | 18,7 | 28,6     | 24,4         | 30,3                               | 0,8132 | 1,02             | 0,87          | 1,19 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8072 |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                        | 19  | 4,9                 | 19  | 100,0    | 0 | 0,0           | 22,3 | 1,1  | 31,8 | 39,4 | 22,3 | 52,7                | 27  | 6,9                 | 27  | 100,0    | 0  | 0,0           | 8,5  | 3,3  | 20,9 | 23,9     | 9,3          | 38,6                               | 0,8252 | 1,07             | 0,58          | 1,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6709 | 0,3054 |
|  | No                         | 329 | 84,8                | 324 | 98,5     | 5 | 1,5           | 16,5 | 14,5 | 18,2 | 28,2 | 22,7 | 31,7                | 320 | 82,3                | 307 | 95,9     | 13 | 4,1           | 17,6 | 15,7 | 19,5 | 29,2     | 25,3         | 30,8                               | 0,9257 | 1,01             | 0,86          | 1,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7791 |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes                        | 44  | 11,3                | 43  | 97,7     | 1 | 2,3           | 18,0 | 7,1  | 18,8 | 21,7 | 18,5 | 39,6                | 43  | 11,1                | 41  | 95,3     | 2  | 4,7           | 19,2 | 7,8  | 21,0 | 29,5     | 20,2         | 34,1                               | 0,6172 | 0,90             | 0,58          | 1,38 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6617 | 0,3769 |
|  | No                         | 304 | 78,4                | 300 | 98,7     | 4 | 1,3           | 16,5 | 14,2 | 18,2 | 29,0 | 25,2 | 32,8                | 304 | 78,1                | 293 | 96,4     | 11 | 3,6           | 16,7 | 13,9 | 18,7 | 29,1     | 25,1         | 30,8                               | 0,7215 | 1,03             | 0,88          | 1,21 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7945 |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes                        | 100 | 25,8                | 98  | 98,0     | 2 | 2,0           | 16,1 | 12,0 | 18,3 | 27,5 | 19,8 | 38,8                | 86  | 22,1                | 83  | 96,5     | 3  | 3,5           | 16,3 | 8,2  | 20,1 | 28,3     | 21,3         | 30,7                               | 0,5222 | 1,10             | 0,82          | 1,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4089 | 0,7947 |
|  | No                         | 248 | 63,9                | 245 | 98,8     | 3 | 1,2           | 17,4 | 14,5 | 18,8 | 29,2 | 24,2 | 33,0                | 261 | 67,1                | 251 | 96,2     | 10 | 3,8           | 17,6 | 15,6 | 19,6 | 29,9     | 25,3         | 31,9                               | 0,8511 | 0,98             | 0,82          | 1,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9098 |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes                        | 12  | 3,1                 | 11  | 91,7     | 1 | 8,3           | 15,5 | 5,0  | 19,5 | 19,5 | 6,2  | 29,2                | 7   | 1,8                 | 7   | 100,0    | 0  | 0,0           | 7,1  | 4,1  | 20,7 | 20,7     | 4,1          | 32,6                               | 0,9705 | 1,02             | 0,38          | 2,71 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9347 | 0,9758 |
|  | No                         | 336 | 86,6                | 332 | 98,8     | 4 | 1,2           | 16,6 | 14,8 | 18,2 | 29,0 | 25,2 | 32,8                | 340 | 87,4                | 327 | 96,2     | 13 | 3,8           | 17,4 | 15,6 | 19,2 | 29,2     | 25,3         | 30,8                               | 0,7735 | 1,02             | 0,88          | 1,19 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9341 |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes                        | 43  | 11,1                | 42  | 97,7     | 1 | 2,3           | 16,5 | 6,6  | 18,0 | 22,3 | 18,0 | 31,3                | 51  | 13,1                | 49  | 96,1     | 2  | 3,9           | 15,6 | 7,1  | 18,3 | 20,2     | 17,7         | 27,3                               | 0,7264 | 1,08             | 0,71          | 1,64 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7215 | 0,7204 |
|  | No                         | 305 | 78,6                | 301 | 98,7     | 4 | 1,3           | 16,7 | 14,6 | 18,5 | 29,2 | 25,2 | 33,0                | 296 | 76,1                | 285 | 96,3     | 11 | 3,7           | 17,8 | 15,7 | 19,9 | 29,9     | 26,4         | 31,7                               | 0,9687 | 1,00             | 0,85          | 1,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8467 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Feverishness or Chills

|   |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |          |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |                  |   |        |        |  |
|---|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|--------------|------------------------------------|------|------|------------------|---|--------|--------|--|
|   |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                    |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice                                 |        |        |  |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes | 32                         | 8,2  | 31                  | 96,9 | 1        | 3,1 | 15,3          | 3,0  | 19,7 | 25,2 | 16,9 | 43,2 | 41                  | 10,5 | 37                  | 90,2 | 4        | 9,8 | 17,3          | 8,8  | 23,9 | 30,3 | 21,3     | 42,4         | 0,3432                             | 1,28 | 0,77 | 2,15             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3129 | 0,9435 |  |
|   | No  | 316                        | 81,4 | 312                 | 98,7 | 4        | 1,3 | 16,9          | 14,8 | 18,2 | 29,0 | 24,2 | 32,1 | 306                 | 78,7 | 297                 | 97,1 | 9        | 2,9 | 17,3          | 15,2 | 19,0 | 29,1 | 24,4     | 30,7         | 0,8822                             | 0,99 | 0,84 | 1,16             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9342 |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Muscle or Joint Pain

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |               |         |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|---------------|---------|
|                                     |                      | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           | Hazard Ratio |              |              | Interaction Test                              | Peto-Prentice |         |
| Name                                | Level                | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr)  | p-value |
| All                                 | n/a                  | 311                        | 80,2 | 297                 | 95,5  | 14       | 4,5  | 19,6          | 16,4                | 21,9                | 37,2           | 31,5                    | 41,6                    | 312                 | 80,2 | 299                 | 95,8  | 13       | 4,2 | 19,3          | 16,7                | 20,2                | 33,2           | 30,2                    | 39,5                    | 0,6557                             | 1,04         | 0,88         | 1,22         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,6885  |
| Sex                                 | Male                 | 154                        | 39,7 | 147                 | 95,5  | 7        | 4,5  | 18,1          | 12,8                | 22,2                | 33,3           | 29,4                    | 40,5                    | 152                 | 39,1 | 147                 | 96,7  | 5        | 3,3 | 17,4          | 9,6                 | 20,1                | 31,1           | 26,3                    | 39,3                    | 0,5714                             | 1,07         | 0,85         | 1,34         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6908        | 0,5775  |
|                                     | Female               | 157                        | 40,5 | 150                 | 95,5  | 7        | 4,5  | 20,1          | 16,7                | 24,3                | 38,9           | 31,5                    | 44,4                    | 160                 | 41,1 | 152                 | 95,0  | 8        | 5,0 | 19,9          | 17,9                | 22,2                | 35,1           | 30,3                    | 43,3                    | 0,9605                             | 1,01         | 0,80         | 1,26         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,9967  |
| Age                                 | < 18 years           | 9                          | 2,3  | 8                   | 88,9  | 1        | 11,1 | 14,7          | 2,1                 | 21,7                | 21,7           | 2,1                     | 45,4                    | 13                  | 3,3  | 13                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 20,4          | 0,2                 | 29,9                | 29,9           | 8,3                     | 45,3                    | 0,8822                             | 0,94         | 0,38         | 2,27         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5903        | 0,6161  |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 222                        | 57,2 | 213                 | 95,9  | 9        | 4,1  | 19,6          | 15,9                | 22,2                | 35,1           | 30,2                    | 40,5                    | 219                 | 56,3 | 209                 | 95,4  | 10       | 4,6 | 19,7          | 17,3                | 21,4                | 38,4           | 31,0                    | 42,8                    | 0,8487                             | 1,02         | 0,84         | 1,23         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8240  |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 65                         | 16,8 | 61                  | 93,8  | 4        | 6,2  | 21,4          | 14,8                | 29,0                | 43,0           | 30,3                    | 47,3                    | 63                  | 16,2 | 61                  | 96,8  | 2        | 3,2 | 14,8          | 7,4                 | 20,1                | 28,4           | 21,0                    | 33,8                    | 0,2145                             | 1,25         | 0,88         | 1,79         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,0714  |
|                                     | >= 75 years          | 15                         | 3,9  | 15                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 7,0           | 0,3                 | 45,1                | 46,2           | 4,8                     | 51,9                    | 17                  | 4,4  | 16                  | 94,1  | 1        | 5,9 | 20,1          | 1,9                 | 33,0                | 43,7           | 8,6                     | 85,2                    | 0,5100                             | 0,79         | 0,38         | 1,61         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,6647  |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 125                        | 32,2 | 124                 | 99,2  | 1        | 0,8  | 16,4          | 7,6                 | 20,7                | 30,6           | 25,6                    | 38,5                    | 132                 | 33,9 | 129                 | 97,7  | 3        | 2,3 | 13,8          | 8,3                 | 19,2                | 25,2           | 20,3                    | 30,7                    | 0,3547                             | 0,89         | 0,69         | 1,14         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2051        | 0,5467  |
|                                     | >= 15                | 186                        | 47,9 | 173                 | 93,0  | 13       | 7,0  | 21,6          | 17,4                | 25,2                | 42,1           | 33,7                    | 48,6                    | 180                 | 46,3 | 170                 | 94,4  | 10       | 5,6 | 21,7          | 19,3                | 28,3                | 41,5           | 33,8                    | 45,5                    | 0,3724                             | 1,10         | 0,89         | 1,36         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8440  |
| Geographic region                   | Asia                 | 105                        | 27,1 | 103                 | 98,1  | 2        | 1,9  | 15,3          | 7,0                 | 19,5                | 29,3           | 21,9                    | 35,7                    | 109                 | 28,0 | 107                 | 98,2  | 2        | 1,8 | 15,7          | 9,1                 | 18,6                | 21,5           | 19,9                    | 30,0                    | 0,8862                             | 1,02         | 0,78         | 1,34         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9082        | 0,6602  |
|                                     | Rest of the world    | 206                        | 53,1 | 194                 | 94,2  | 12       | 5,8  | 22,2          | 17,7                | 27,0                | 42,5           | 33,7                    | 46,2                    | 203                 | 52,2 | 192                 | 94,6  | 11       | 5,4 | 21,8          | 19,4                | 27,7                | 40,2           | 33,0                    | 44,8                    | 0,6983                             | 1,04         | 0,85         | 1,27         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8750  |
| Body weight                         | < 80 kg              | 181                        | 46,6 | 171                 | 94,5  | 10       | 5,5  | 16,7          | 14,1                | 21,7                | 37,4           | 30,3                    | 44,4                    | 179                 | 46,0 | 175                 | 97,8  | 4        | 2,2 | 17,8          | 13,6                | 19,8                | 31,0           | 25,2                    | 39,8                    | 0,2696                             | 1,13         | 0,91         | 1,39         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2586        | 0,4200  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Muscle or Joint Pain

|  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |      |                  |    |   |        |        |    |    |
|--|---------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------|------|------------------|----|---|--------|--------|----|----|
|  |                     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      |      |      | Interaction Test |    | Peto-Prentice                                 |        |        |    |    |
|  | >= 80 kg            | 130                        | 33,5 | 126                 | 96,9  | 4        | 3,1 | 21,3          | 17,6 | 22,7 | 37,1 | 29,4 | 42,6 | 133                 | 34,2 | 124                 | 93,2  | 9        | 6,8 | 21,1          | 17,3 | 27,4 | 34,0 | 30,7     | 41,8 | 0,5460                             | 0,93 | 0,72 | 1,19 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6469 |    |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 24                         | 6,2  | 24                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 17,8          | 3,3  | 27,0 | 31,7 | 18,1 | 49,4 | 29                  | 7,5  | 29                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,6          | 14,8 | 20,7 | 23,2 | 19,6     | 45,0 | 0,3756                             | 1,28 | 0,74 | 2,24 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8849 | 0,6560 |    |    |
|  | A/H3                | 143                        | 36,9 | 136                 | 95,1  | 7        | 4,9 | 17,9          | 15,5 | 21,6 | 30,7 | 27,5 | 39,8 | 153                 | 39,3 | 147                 | 96,1  | 6        | 3,9 | 18,1          | 13,6 | 20,9 | 32,0 | 28,3     | 38,4 | 0,8091                             | 1,03 | 0,81 | 1,30 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9880 |    |    |
|  | B                   | 134                        | 34,5 | 127                 | 94,8  | 7        | 5,2 | 22,2          | 14,8 | 29,0 | 40,5 | 33,7 | 47,6 | 116                 | 29,8 | 109                 | 94,0  | 7        | 6,0 | 19,8          | 12,9 | 22,7 | 39,5 | 30,5     | 45,4 | 0,7895                             | 0,97 | 0,75 | 1,25 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9130 |    |    |
|  | Miscellaneous       | 10                         | 2,6  | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,1          | 6,6  | 47,9 | 43,7 | 6,6  | 67,3 | 14                  | 3,6  | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 21,5          | 2,8  | 40,0 | 40,7 | 21,0     | 60,3 | 0,5614                             | 1,28 | 0,55 | 2,99 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8615 |    |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 167                        | 43,0 | 160                 | 95,8  | 7        | 4,2 | 17,9          | 15,6 | 20,2 | 30,7 | 27,6 | 39,5 | 182                 | 46,8 | 176                 | 96,7  | 6        | 3,3 | 18,8          | 15,3 | 20,3 | 30,8 | 27,4     | 34,1 | 0,6090                             | 1,06 | 0,85 | 1,31 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8893 | 0,8454 |    |    |
|  | B                   | 134                        | 34,5 | 127                 | 94,8  | 7        | 5,2 | 22,2          | 14,8 | 29,0 | 40,5 | 33,7 | 47,6 | 116                 | 29,8 | 109                 | 94,0  | 7        | 6,0 | 19,8          | 12,9 | 22,7 | 39,5 | 30,5     | 45,4 | 0,7895                             | 0,97 | 0,75 | 1,25 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9130 |    |    |
|  | Miscellaneous       | 10                         | 2,6  | 10                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,1          | 6,6  | 47,9 | 43,7 | 6,6  | 67,3 | 14                  | 3,6  | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 21,5          | 2,8  | 40,0 | 40,7 | 21,0     | 60,3 | 0,5614                             | 1,28 | 0,55 | 2,99 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8615 |    |    |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 139                        | 35,8 | 134                 | 96,4  | 5        | 3,6 | 17,6          | 14,6 | 22,2 | 35,1 | 29,3 | 41,9 | 123                 | 31,6 | 117                 | 95,1  | 6        | 4,9 | 17,3          | 12,4 | 20,8 | 30,5 | 26,0     | 40,9 | 0,7293                             | 0,96 | 0,75 | 1,23 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4086 | 0,9695 |    |    |
|  | > 24 to <= 48 hours | 171                        | 44,1 | 162                 | 94,7  | 9        | 5,3 | 19,9          | 16,4 | 23,1 | 38,9 | 31,5 | 45,1 | 189                 | 48,6 | 182                 | 96,3  | 7        | 3,7 | 19,6          | 17,0 | 21,0 | 35,1 | 30,7     | 41,0 | 0,3684                             | 1,10 | 0,89 | 1,36 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5680 |    |    |
|  | Missing             | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 26,9          | NE   | NE   | 26,9 | NE   | NE   | 0                   | 0,0  | 0                   | 0,0   | 0        | 0,0 | NE            | NE   | NE   | NE   | NE       | NE   | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE               | NE | NE  | NE     | NE     | NE | NE |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 59                         | 15,2 | 57                  | 96,6  | 2        | 3,4 | 16,9          | 12,8 | 21,3 | 30,7 | 21,6 | 42,6 | 55                  | 14,1 | 52                  | 94,5  | 3        | 5,5 | 8,4           | 6,0  | 14,6 | 21,9 | 14,0     | 30,7 | 0,0100                             | 1,65 | 1,12 | 2,43 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0188 | 0,0169 |    |    |
|  | No                  | 252                        | 64,9 | 240                 | 95,2  | 12       | 4,8 | 20,2          | 16,3 | 22,6 | 38,3 | 31,8 | 42,6 | 257                 | 66,1 | 247                 | 96,1  | 10       | 3,9 | 20,0          | 18,6 | 21,5 | 39,0 | 32,1     | 43,7 | 0,8518                             | 0,98 | 0,82 | 1,17 |                  |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6452 |    |    |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Muscle or Joint Pain

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |   |               |        |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|--------------|------|------|---|---------------|--------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test                              | Peto-Prentice |        |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 111                        | 28,6 | 103                 | 92,8  | 8        | 7,2 | 20,2          | 15,1 | 29,2 | 39,0 | 30,9 | 45,6 | 106                 | 27,2 | 101                 | 95,3 | 5        | 4,7 | 17,7          | 12,9 | 20,1 | 31,1 | 21,1 | 42,8 | 0,6674                             | 1,06         | 0,81 | 1,40 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9041        | 0,4783 |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 87                         | 22,4 | 84                  | 96,6  | 3        | 3,4 | 17,6          | 8,1  | 21,7 | 29,0 | 22,6 | 38,9 | 81                  | 20,8 | 77                  | 95,1 | 4        | 4,9 | 19,7          | 10,1 | 28,1 | 38,4 | 31,0 | 44,8 | 0,9713                             | 1,01         | 0,74 | 1,37 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,3378 |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 68                         | 17,5 | 66                  | 97,1  | 2        | 2,9 | 19,5          | 14,8 | 27,0 | 39,8 | 31,5 | 49,9 | 86                  | 22,1 | 83                  | 96,5 | 3        | 3,5 | 19,7          | 15,6 | 23,9 | 33,2 | 26,3 | 41,8 | 0,8508                             | 0,97         | 0,70 | 1,35 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,6339 |
|   | Missing  | 45                         | 11,6 | 44                  | 97,8  | 1        | 2,2 | 22,2          | 7,5  | 29,0 | 41,9 | 28,1 | 53,0 | 39                  | 10,0 | 38                  | 97,4 | 1        | 2,6 | 20,4          | 6,4  | 26,0 | 30,3 | 22,3 | 44,4 | 0,9210                             | 0,98         | 0,63 | 1,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,6643 |
| Vaccination status                                | Yes  | 66                         | 17,0 | 64                  | 97,0  | 2        | 3,0 | 15,9          | 7,4  | 19,6 | 30,0 | 20,1 | 37,4 | 80                  | 20,6 | 78                  | 97,5 | 2        | 2,5 | 19,2          | 12,4 | 24,9 | 33,9 | 26,0 | 44,8 | 0,1138                             | 0,76         | 0,55 | 1,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0551        | 0,1108 |
|   | No   | 245                        | 63,1 | 233                 | 95,1  | 12       | 4,9 | 20,7          | 17,3 | 23,1 | 39,0 | 32,5 | 43,8 | 232                 | 59,6 | 221                 | 95,3 | 11       | 4,7 | 19,4          | 15,9 | 20,3 | 33,0 | 29,5 | 40,0 | 0,2387                             | 1,12         | 0,93 | 1,34 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1882 |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 57                         | 14,7 | 53                  | 93,0  | 4        | 7,0 | 17,9          | 8,1  | 26,9 | 43,8 | 26,9 | 49,4 | 56                  | 14,4 | 54                  | 96,4 | 2        | 3,6 | 14,4          | 7,7  | 20,1 | 28,9 | 20,1 | 34,0 | 0,7122                             | 1,07         | 0,73 | 1,57 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8754        | 0,4585 |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 23                         | 5,9  | 23                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 30,3          | 6,2  | 39,4 | 44,6 | 30,9 | 50,8 | 24                  | 6,2  | 23                  | 95,8 | 1        | 4,2 | 19,7          | 5,2  | 28,4 | 29,9 | 19,8 | 40,9 | 0,5168                             | 1,21         | 0,67 | 2,19 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1192 |
|   | Other  | 231                        | 59,5 | 221                 | 95,7  | 10       | 4,3 | 19,5          | 15,8 | 21,9 | 33,7 | 29,8 | 39,8 | 232                 | 59,6 | 222                 | 95,7 | 10       | 4,3 | 19,7          | 17,3 | 20,9 | 34,1 | 30,8 | 42,3 | 0,8972                             | 1,01         | 0,84 | 1,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,7464 |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 129                        | 33,2 | 121                 | 93,8  | 8        | 6,2 | 20,2          | 16,5 | 26,3 | 34,6 | 30,5 | 42,6 | 122                 | 31,4 | 118                 | 96,7 | 4        | 3,3 | 19,9          | 14,6 | 23,2 | 33,7 | 30,3 | 41,5 | 0,4504                             | 1,10         | 0,86 | 1,42 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5106        | 0,5964 |
|   | No   | 182                        | 46,9 | 176                 | 96,7  | 6        | 3,3 | 19,0          | 15,3 | 21,9 | 38,8 | 30,1 | 43,0 | 190                 | 48,8 | 181                 | 95,3 | 9        | 4,7 | 18,8          | 13,9 | 20,1 | 32,8 | 28,1 | 40,9 | 0,9268                             | 0,99         | 0,80 | 1,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,9938 |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 104                        | 26,8 | 101                 | 97,1  | 3        | 2,9 | 16,6          | 7,9  | 21,9 | 39,5 | 27,5 | 46,6 | 106                 | 27,2 | 99                  | 93,4 | 7        | 6,6 | 19,6          | 14,1 | 22,3 | 40,0 | 30,2 | 47,8 | 0,8970                             | 0,98         | 0,74 | 1,30 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6497        | 0,6815 |
|   | No   | 207                        | 53,4 | 196                 | 94,7  | 11       | 5,3 | 20,7          | 16,9 | 23,1 | 35,4 | 30,7 | 40,5 | 206                 | 53,0 | 200                 | 97,1 | 6        | 2,9 | 19,3          | 14,6 | 20,5 | 32,0 | 28,6 | 37,5 | 0,5108                             | 1,07         | 0,88 | 1,30 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,4028 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Muscle or Joint Pain

|  | Baloxavir Marboxil (N=388) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |      |      |                  |   |        |        |
|--|----------------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|--------------|------|------|------------------|---|--------|--------|
|  | Patients                   |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      |      |      | log-rank                           | Hazard Ratio |      |      | Interaction Test | Peto-Prentice                                 |        |        |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                        | 13  | 3,4                 | 12  | 92,3     | 1  | 7,7           | 15,8 | 3,0  | 41,6 | 41,6 | 15,6 | 74,6                | 12  | 3,1                 | 11  | 91,7     | 1  | 8,3           | 38,3 | 13,6 | 62,5 | 65,4 | 20,1 | 99,9                               | 0,6944       | 0,85 | 0,37 | 1,94             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5600 | 0,3433 |
|  | No                         | 298 | 76,8                | 285 | 95,6     | 13 | 4,4           | 19,7 | 16,5 | 22,2 | 37,2 | 31,5 | 40,5                | 300 | 77,1                | 288 | 96,0     | 12 | 4,0           | 19,3 | 15,7 | 20,2 | 32,5 | 29,5 | 39,0                               | 0,5602       | 1,05 | 0,89 | 1,24             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,5073 |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                        | 14  | 3,6                 | 13  | 92,9     | 1  | 7,1           | 15,0 | 0,3  | 27,2 | 36,5 | 5,1  | 80,3                | 22  | 5,7                 | 21  | 95,5     | 1  | 4,5           | 8,5  | 2,4  | 22,2 | 22,5 | 8,5  | 32,5                               | 0,5518       | 1,24 | 0,61 | 2,49             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3851 | 0,5512 |
|  | No                         | 297 | 76,5                | 284 | 95,6     | 13 | 4,4           | 19,7 | 16,5 | 22,2 | 37,2 | 31,5 | 41,6                | 290 | 74,6                | 278 | 95,9     | 12 | 4,1           | 19,6 | 17,0 | 20,4 | 33,7 | 30,7 | 40,2                               | 0,8341       | 1,02 | 0,86 | 1,20             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9308 |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes                        | 37  | 9,5                 | 35  | 94,6     | 2  | 5,4           | 21,4 | 4,8  | 31,5 | 33,0 | 28,0 | 51,9                | 43  | 11,1                | 41  | 95,3     | 2  | 4,7           | 19,7 | 7,7  | 29,3 | 33,3 | 26,3 | 44,8                               | 0,6920       | 1,10 | 0,70 | 1,72             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7907 | 0,7078 |
|  | No                         | 274 | 70,6                | 262 | 95,6     | 12 | 4,4           | 19,6 | 16,4 | 21,9 | 37,4 | 30,7 | 40,5                | 269 | 69,2                | 258 | 95,9     | 11 | 4,1           | 19,3 | 15,7 | 20,3 | 33,0 | 30,0 | 40,0                               | 0,7436       | 1,03 | 0,87 | 1,22             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7682 |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes                        | 80  | 20,6                | 76  | 95,0     | 4  | 5,0           | 21,3 | 12,1 | 30,3 | 43,8 | 31,5 | 47,3                | 80  | 20,6                | 77  | 96,3     | 3  | 3,8           | 15,3 | 8,3  | 20,1 | 29,7 | 22,2 | 34,0                               | 0,4547       | 1,13 | 0,82 | 1,55             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6106 | 0,1648 |
|  | No                         | 231 | 59,5                | 221 | 95,7     | 10 | 4,3           | 19,5 | 15,8 | 21,9 | 33,7 | 29,8 | 39,8                | 232 | 59,6                | 222 | 95,7     | 10 | 4,3           | 19,7 | 17,3 | 20,9 | 34,1 | 30,8 | 42,3                               | 0,8972       | 1,01 | 0,84 | 1,22             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7464 |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes                        | 11  | 2,8                 | 9   | 81,8     | 2  | 18,2          | 18,9 | 5,0  | 32,4 | 32,4 | 12,8 | 49,9                | 6   | 1,5                 | 6   | 100,0    | 0  | 0,0           | 20,7 | 17,7 | 30,3 | 28,2 | 17,7 | 104,6                              | 0,5198       | 0,68 | 0,20 | 2,24             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5970 | 0,7572 |
|  | No                         | 300 | 77,3                | 288 | 96,0     | 12 | 4,0           | 19,6 | 16,3 | 22,2 | 37,6 | 31,5 | 42,1                | 306 | 78,7                | 293 | 95,8     | 13 | 4,2           | 19,3 | 15,7 | 20,2 | 33,2 | 30,2 | 39,8                               | 0,5931       | 1,05 | 0,89 | 1,23             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6288 |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes                        | 32  | 8,2                 | 31  | 96,9     | 1  | 3,1           | 13,9 | 6,5  | 20,7 | 22,7 | 17,4 | 40,5                | 41  | 10,5                | 40  | 97,6     | 1  | 2,4           | 13,9 | 6,0  | 17,3 | 20,2 | 16,7 | 33,7                               | 0,5138       | 0,85 | 0,52 | 1,38             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5562 | 0,8309 |
|  | No                         | 279 | 71,9                | 266 | 95,3     | 13 | 4,7           | 19,9 | 16,7 | 22,6 | 38,3 | 31,9 | 43,0                | 271 | 69,7                | 259 | 95,6     | 12 | 4,4           | 19,8 | 17,9 | 21,7 | 33,9 | 31,0 | 40,9                               | 0,6729       | 1,04 | 0,87 | 1,23             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8013 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Muscle or Joint Pain

|   |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |      |   |        |               |  |
|---|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------|------|---|--------|---------------|--|
|   |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      |      |      | Interaction Test                              |        | Peto-Prentice |  |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes | 32                         | 8,2  | 30                  | 93,8 | 2        | 6,3 | 19,9          | 4,7  | 33,0 | 38,5 | 22,6 | 49,9 | 42                  | 10,8 | 38                  | 90,5 | 4        | 9,5 | 21,1          | 7,7  | 26,0 | 33,8 | 22,2     | 56,0 | 0,7053                             | 0,91 | 0,56 | 1,47 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5614 | 0,9595        |  |
|   | No  | 279                        | 71,9 | 267                 | 95,7 | 12       | 4,3 | 19,5          | 15,9 | 21,9 | 37,1 | 30,9 | 41,6 | 270                 | 69,4 | 261                 | 96,7 | 9        | 3,3 | 19,3          | 15,7 | 20,2 | 32,8 | 29,9     | 39,8 | 0,4857                             | 1,06 | 0,90 | 1,26 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6476        |  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Fatigue

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |                                  |                          |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|----------------------------------|--------------------------|
| Name                                | Level                | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank<br>p-value                | Hazard Ratio |              |              | Convergence Status                            | Interaction Test<br>p-value (lr) | Peto-Prentice<br>p-value |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median |                                    | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL |   |                                  |                          |
| All                                 | n/a                  | 332                        | 85,6 | 314                 | 94,6  | 18       | 5,4 | 19,9          | 18,4                | 22,3                | 41,3           | 35,2                    | 46,1                    | 325                 | 83,5 | 308                 | 94,8  | 17       | 5,2  | 20,8          | 19,6                | 25,2                | 43,2           | 39,3                    | 47,4                    | 0,5116                             | 0,95         | 0,81         | 1,11         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,2425                   |
| Sex                                 | Male                 | 162                        | 41,8 | 156                 | 96,3  | 6        | 3,7 | 19,3          | 15,0                | 21,4                | 35,7           | 29,8                    | 43,1                    | 156                 | 40,1 | 150                 | 96,2  | 6        | 3,8  | 20,0          | 14,9                | 21,5                | 40,0           | 30,7                    | 44,4                    | 0,5347                             | 0,93         | 0,74         | 1,17         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7629                           | 0,5160                   |
|                                     | Female               | 170                        | 43,8 | 158                 | 92,9  | 12       | 7,1 | 22,5          | 18,1                | 27,8                | 46,3           | 37,5                    | 54,4                    | 169                 | 43,4 | 158                 | 93,5  | 11       | 6,5  | 24,4          | 19,9                | 29,9                | 46,1           | 40,8                    | 58,5                    | 0,7744                             | 0,97         | 0,78         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,3315                   |
| Age                                 | < 18 years           | 11                         | 2,8  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 16,5          | 6,2                 | 42,1                | 42,1           | 8,3                     | 118,6                   | 14                  | 3,6  | 14                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 16,3          | 6,2                 | 20,7                | 20,9           | 11,5                    | 93,3                    | 0,8048                             | 1,11         | 0,49         | 2,49         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7874                           | 0,5879                   |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 232                        | 59,8 | 219                 | 94,4  | 13       | 5,6 | 19,9          | 18,1                | 22,6                | 40,7           | 33,4                    | 49,0                    | 227                 | 58,4 | 216                 | 95,2  | 11       | 4,8  | 21,3          | 19,9                | 26,4                | 43,3           | 39,8                    | 51,1                    | 0,4955                             | 0,94         | 0,78         | 1,13         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,1607                   |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 72                         | 18,6 | 67                  | 93,1  | 5        | 6,9 | 21,2          | 15,0                | 25,8                | 39,5           | 27,1                    | 51,7                    | 63                  | 16,2 | 60                  | 95,2  | 3        | 4,8  | 19,6          | 8,8                 | 29,5                | 38,6           | 29,8                    | 44,7                    | 0,8623                             | 1,03         | 0,73         | 1,46         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,8335                   |
|                                     | >= 75 years          | 17                         | 4,4  | 17                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 18,5          | 0,3                 | 45,1                | 48,6           | 18,2                    | 77,2                    | 21                  | 5,4  | 18                  | 85,7  | 3        | 14,3 | 26,0          | 2,8                 | 55,2                | 56,3           | 26,0                    | 114,4                   | 0,3895                             | 0,75         | 0,38         | 1,46         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,4587                   |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 139                        | 35,8 | 138                 | 99,3  | 1        | 0,7 | 18,8          | 15,0                | 20,2                | 29,8           | 25,5                    | 38,0                    | 141                 | 36,2 | 133                 | 94,3  | 8        | 5,7  | 18,0          | 9,3                 | 20,7                | 33,0           | 26,4                    | 42,3                    | 0,0854                             | 0,81         | 0,64         | 1,03         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1016                           | 0,4436                   |
|                                     | >= 15                | 193                        | 49,7 | 176                 | 91,2  | 17       | 8,8 | 22,8          | 19,6                | 30,4                | 48,6           | 42,1                    | 56,4                    | 184                 | 47,3 | 175                 | 95,1  | 9        | 4,9  | 28,1          | 20,7                | 31,9                | 50,3           | 41,8                    | 61,3                    | 0,7460                             | 1,04         | 0,84         | 1,28         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,4423                   |
| Geographic region                   | Asia                 | 125                        | 32,2 | 122                 | 97,6  | 3        | 2,4 | 18,2          | 15,0                | 19,8                | 29,0           | 23,1                    | 37,2                    | 119                 | 30,6 | 114                 | 95,8  | 5        | 4,2  | 15,9          | 9,1                 | 19,4                | 29,5           | 23,2                    | 38,6                    | 0,8026                             | 0,97         | 0,75         | 1,25         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9376                           | 0,9966                   |
|                                     | Rest of the world    | 207                        | 53,4 | 192                 | 92,8  | 15       | 7,2 | 22,8          | 19,8                | 30,2                | 47,3           | 42,1                    | 55,3                    | 206                 | 53,0 | 194                 | 94,2  | 12       | 5,8  | 28,1          | 21,1                | 33,0                | 50,3           | 43,9                    | 60,7                    | 0,6103                             | 0,95         | 0,78         | 1,16         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |                                  | 0,2161                   |
| Body weight                         | < 80 kg              | 197                        | 50,8 | 186                 | 94,4  | 11       | 5,6 | 19,9          | 17,2                | 25,1                | 42,4           | 35,4                    | 47,3                    | 194                 | 49,9 | 186                 | 95,9  | 8        | 4,1  | 19,4          | 15,9                | 21,5                | 40,0           | 30,0                    | 45,5                    | 0,9837                             | 1,00         | 0,82         | 1,23         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3767                           | 0,8735                   |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Fatigue

|  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |              |      |    |    |   |    |               |        |        |    |
|--|---------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|-------|------------------------------------|------|--------------|------|----|----|---|----|---------------|--------|--------|----|
|  |                     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |       | log-rank                           |      | Hazard Ratio |      |    |    | Interaction Test                              |    | Peto-Prentice |        |        |    |
|  | >= 80 kg            | 135                        | 34,8 | 128                 | 94,8  | 7        | 5,2 | 19,9          | 17,7 | 22,5 | 38,5 | 30,6 | 49,4 | 131                 | 33,7 | 122                 | 93,1 | 9        | 6,9 | 28,4          | 20,8 | 33,2 | 45,3 | 40,9 | 58,5  | 0,3041                             | 0,88 | 0,68         | 1,13 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,0436 |        |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn             | 27                         | 7,0  | 25                  | 92,6  | 2        | 7,4 | 19,5          | 11,7 | 29,0 | 39,8 | 19,9 | 58,3 | 28                  | 7,2  | 27                  | 96,4 | 1        | 3,6 | 19,1          | 3,1  | 20,7 | 24,8 | 19,9 | 34,1  | 0,2447                             | 1,38 | 0,80         | 2,39 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,1177 | 0,2256 |    |
|  | A/H3                | 154                        | 39,7 | 148                 | 96,1  | 6        | 3,9 | 19,6          | 16,3 | 22,8 | 35,5 | 30,4 | 42,4 | 162                 | 41,6 | 154                 | 95,1 | 8        | 4,9 | 21,0          | 18,1 | 25,8 | 40,3 | 32,5 | 45,3  | 0,5017                             | 0,93 | 0,74         | 1,16 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,4226 |        |    |
|  | B                   | 142                        | 36,6 | 132                 | 93,0  | 10       | 7,0 | 21,4          | 18,2 | 29,4 | 49,3 | 39,0 | 55,6 | 122                 | 31,4 | 115                 | 94,3 | 7        | 5,7 | 23,9          | 18,2 | 30,8 | 55,4 | 42,3 | 63,8  | 0,5634                             | 0,93 | 0,72         | 1,19 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,2891 |        |    |
|  | Miscellaneous       | 9                          | 2,3  | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 6,6           | 1,7  | 25,8 | 25,8 | 1,7  | 67,3 | 13                  | 3,3  | 12                  | 92,3 | 1        | 7,7 | 44,8          | 21,5 | 85,5 | 87,7 | 41,5 | 151,2 | 0,0281                             | 0,37 | 0,15         | 0,93 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,0109 |        |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 181                        | 46,6 | 173                 | 95,6  | 8        | 4,4 | 19,6          | 17,6 | 22,6 | 37,1 | 30,6 | 42,5 | 190                 | 48,8 | 181                 | 95,3 | 9        | 4,7 | 20,4          | 18,1 | 21,9 | 38,8 | 31,0 | 42,9  | 0,9002                             | 0,99 | 0,80         | 1,22 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,1822 | 0,8005 |    |
|  | B                   | 142                        | 36,6 | 132                 | 93,0  | 10       | 7,0 | 21,4          | 18,2 | 29,4 | 49,3 | 39,0 | 55,6 | 122                 | 31,4 | 115                 | 94,3 | 7        | 5,7 | 23,9          | 18,2 | 30,8 | 55,4 | 42,3 | 63,8  | 0,5634                             | 0,93 | 0,72         | 1,19 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,2891 |        |    |
|  | Miscellaneous       | 9                          | 2,3  | 9                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 6,6           | 1,7  | 25,8 | 25,8 | 1,7  | 67,3 | 13                  | 3,3  | 12                  | 92,3 | 1        | 7,7 | 44,8          | 21,5 | 85,5 | 87,7 | 41,5 | 151,2 | 0,0281                             | 0,37 | 0,15         | 0,93 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,0109 |        |    |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 141                        | 36,3 | 135                 | 95,7  | 6        | 4,3 | 19,3          | 16,3 | 22,7 | 38,6 | 31,1 | 44,4 | 126                 | 32,4 | 119                 | 94,4 | 7        | 5,6 | 18,9          | 12,1 | 24,9 | 40,3 | 31,0 | 55,4  | 0,2650                             | 0,87 | 0,68         | 1,11 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,4061 | 0,3779 |    |
|  | > 24 to <= 48 hours | 190                        | 49,0 | 178                 | 93,7  | 12       | 6,3 | 21,2          | 18,8 | 24,7 | 45,1 | 35,2 | 54,4 | 199                 | 51,2 | 189                 | 95,0 | 10       | 5,0 | 22,1          | 20,0 | 28,1 | 43,7 | 39,3 | 48,1  | 0,9033                             | 1,01 | 0,82         | 1,24 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,5309 |        |    |
|  | Missing             | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 15,8          | NE   | NE   | 15,8 | NE   | NE   | 0                   | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0        | 0,0 | NE            | NE   | NE   | NE   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE           | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE            | NE     | NE     | NE |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 66                         | 17,0 | 64                  | 97,0  | 2        | 3,0 | 18,5          | 13,1 | 21,6 | 29,4 | 22,0 | 43,0 | 61                  | 15,7 | 57                  | 93,4 | 4        | 6,6 | 25,2          | 9,2  | 31,9 | 44,7 | 32,8 | 56,3  | 0,3319                             | 0,84 | 0,59         | 1,20 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,4472 | 0,1400 |    |
|  | No                  | 266                        | 68,6 | 250                 | 94,0  | 16       | 6,0 | 21,2          | 18,8 | 25,2 | 43,1 | 37,1 | 50,4 | 264                 | 67,9 | 251                 | 95,1 | 13       | 4,9 | 20,8          | 19,6 | 23,9 | 42,3 | 37,3 | 46,1  | 0,7686                             | 0,97 | 0,82         | 1,16 |    |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |               | 0,5700 |        |    |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Fatigue

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |     |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |          |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                  |      |   |        |        |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|----------|------|------------------------------------|------|------------------|------|---|--------|--------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      | log-rank |      | Hazard Ratio                       |      | Interaction Test |      | Peto-Prentice                                 |        |        |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 121                        | 31,2 | 113                 | 93,4  | 8        | 6,6 | 19,6          | 15,0 | 23,1 | 42,4 | 30,3 | 49,0 | 116                 | 29,8 | 110                 | 94,8 | 6        | 5,2 | 19,6          | 13,5 | 21,1 | 38,6 | 26,4     | 47,9 | 0,4790                             | 1,10 | 0,84             | 1,43 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1085 | 0,7767 |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 91                         | 23,5 | 88                  | 96,7  | 3        | 3,3 | 17,8          | 13,1 | 21,5 | 30,8 | 25,2 | 43,1 | 83                  | 21,3 | 78                  | 94,0 | 5        | 6,0 | 24,4          | 15,9 | 30,2 | 44,8 | 33,7     | 59,4 | 0,0488                             | 0,73 | 0,54             | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,0358 |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 73                         | 18,8 | 69                  | 94,5  | 4        | 5,5 | 22,0          | 18,5 | 35,1 | 55,0 | 37,1 | 58,3 | 89                  | 22,9 | 85                  | 95,5 | 4        | 4,5 | 21,8          | 18,6 | 30,1 | 45,3 | 32,5     | 62,9 | 0,9891                             | 1,00 | 0,73             | 1,37 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,8295 |
|   | Missing  | 47                         | 12,1 | 44                  | 93,6  | 3        | 6,4 | 23,3          | 16,4 | 33,4 | 42,5 | 33,0 | 65,0 | 37                  | 9,5  | 35                  | 94,6 | 2        | 5,4 | 29,5          | 15,7 | 40,9 | 44,5 | 39,8     | 66,9 | 0,7073                             | 0,92 | 0,59             | 1,43 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,6472 |
| Vaccination status                                | Yes  | 80                         | 20,6 | 77                  | 96,3  | 3        | 3,8 | 18,1          | 15,0 | 22,8 | 32,9 | 25,8 | 41,7 | 88                  | 22,6 | 82                  | 93,2 | 6        | 6,8 | 25,9          | 15,5 | 30,3 | 49,4 | 38,8     | 69,8 | 0,0354                             | 0,72 | 0,52             | 0,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0374 | 0,0169 |
|   | No   | 252                        | 64,9 | 237                 | 94,0  | 15       | 6,0 | 20,7          | 19,1 | 23,3 | 44,2 | 38,0 | 51,7 | 237                 | 60,9 | 226                 | 95,4 | 11       | 4,6 | 20,4          | 19,4 | 21,9 | 40,9 | 33,9     | 44,7 | 0,6369                             | 1,04 | 0,87             | 1,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,9166 |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 61                         | 15,7 | 56                  | 91,8  | 5        | 8,2 | 21,2          | 15,8 | 25,8 | 45,1 | 25,8 | 52,8 | 61                  | 15,7 | 56                  | 91,8 | 5        | 8,2 | 23,9          | 9,3  | 31,9 | 44,4 | 33,3     | 65,1 | 0,6525                             | 0,92 | 0,63             | 1,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9641 | 0,5309 |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 28                         | 7,2  | 28                  | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,9          | 6,2  | 30,3 | 39,9 | 25,1 | 55,6 | 23                  | 5,9  | 22                  | 95,7 | 1        | 4,3 | 18,0          | 2,2  | 29,5 | 30,0 | 19,6     | 44,0 | 0,8809                             | 1,04 | 0,59             | 1,85 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4708 |
|   | Other  | 243                        | 62,6 | 230                 | 94,7  | 13       | 5,3 | 19,9          | 18,1 | 22,5 | 41,0 | 33,7 | 46,6 | 241                 | 62,0 | 230                 | 95,4 | 11       | 4,6 | 21,0          | 19,9 | 25,3 | 43,2 | 39,3     | 50,7 | 0,5830                             | 0,95 | 0,79             | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2217 |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 130                        | 33,5 | 120                 | 92,3  | 10       | 7,7 | 21,7          | 18,9 | 27,7 | 42,5 | 33,7 | 53,8 | 124                 | 31,9 | 118                 | 95,2 | 6        | 4,8 | 22,1          | 20,3 | 28,5 | 44,5 | 40,0     | 55,8 | 0,7963                             | 0,97 | 0,75             | 1,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7641 | 0,5009 |
|   | No   | 202                        | 52,1 | 194                 | 96,0  | 8        | 4,0 | 19,3          | 15,9 | 22,2 | 39,3 | 31,1 | 46,3 | 201                 | 51,7 | 190                 | 94,5 | 11       | 5,5 | 19,9          | 15,9 | 25,8 | 42,3 | 33,9     | 47,4 | 0,4845                             | 0,93 | 0,76             | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3258 |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 106                        | 27,3 | 101                 | 95,3  | 5        | 4,7 | 19,6          | 15,9 | 25,5 | 45,6 | 35,1 | 54,3 | 110                 | 28,3 | 104                 | 94,5 | 6        | 5,5 | 21,3          | 15,5 | 30,2 | 43,2 | 33,9     | 52,7 | 0,8505                             | 0,97 | 0,74             | 1,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8121 | 0,5811 |
|   | No   | 226                        | 58,2 | 213                 | 94,2  | 13       | 5,8 | 20,5          | 18,2 | 22,8 | 40,5 | 32,5 | 44,6 | 215                 | 55,3 | 204                 | 94,9 | 11       | 5,1 | 20,7          | 18,9 | 24,9 | 43,3 | 34,1     | 48,0 | 0,4880                             | 0,93 | 0,77             | 1,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,3186 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Fatigue

|  | Baloxavir Marboxil (N=388) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |          |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                  |               |      |   |        |        |
|--|----------------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|----------|--------------|------------------------------------|--------|------------------|---------------|------|---|--------|--------|
|  | Patients                   |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      |      |      | Patients            |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      | log-rank | Hazard Ratio |                                    |        | Interaction Test | Peto-Prentice |      |   |        |        |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                        | 13  | 3,4                 | 11  | 84,6     | 2  | 15,4          | 31,1 | 2,6  | 39,8 | 39,8 | 19,6 | 90,2                | 16  | 4,1                 | 16  | 100,0    | 0  | 0,0           | 28,6 | 0,4  | 43,9 | 47,6     | 28,1         | 79,7                               | 0,5789 | 1,24             | 0,57          | 2,69 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2418 | 0,9306 |
|  | No                         | 319 | 82,2                | 303 | 95,0     | 16 | 5,0           | 19,9 | 18,2 | 22,3 | 41,3 | 33,7 | 46,3                | 309 | 79,4                | 292 | 94,5     | 17 | 5,5           | 20,8 | 19,6 | 24,4 | 42,9     | 39,0         | 46,1                               | 0,3813 | 0,93             | 0,79          | 1,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2304 |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                        | 17  | 4,4                 | 16  | 94,1     | 1  | 5,9           | 18,2 | 0,3  | 30,4 | 33,4 | 15,0 | 88,9                | 23  | 5,9                 | 23  | 100,0    | 0  | 0,0           | 18,8 | 6,0  | 32,5 | 41,8     | 23,9         | 55,4                               | 0,8395 | 0,94             | 0,49          | 1,78 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9529 | 0,6915 |
|  | No                         | 315 | 81,2                | 298 | 94,6     | 17 | 5,4           | 19,9 | 18,5 | 22,4 | 41,7 | 35,4 | 46,3                | 302 | 77,6                | 285 | 94,4     | 17 | 5,6           | 20,8 | 19,8 | 25,2 | 43,3     | 39,3         | 47,9                               | 0,5019 | 0,95             | 0,80          | 1,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2560 |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes                        | 43  | 11,1                | 41  | 95,3     | 2  | 4,7           | 18,9 | 8,6  | 27,7 | 35,6 | 22,5 | 52,8                | 43  | 11,1                | 41  | 95,3     | 2  | 4,7           | 33,9 | 19,9 | 43,6 | 45,4     | 42,3         | 63,8                               | 0,0623 | 0,66             | 0,42          | 1,02 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0766 | 0,0236 |
|  | No                         | 289 | 74,5                | 273 | 94,5     | 16 | 5,5           | 19,9 | 18,2 | 22,7 | 41,7 | 35,4 | 47,3                | 282 | 72,5                | 267 | 94,7     | 15 | 5,3           | 20,4 | 18,8 | 22,1 | 40,9     | 33,7         | 46,1                               | 0,9845 | 1,00             | 0,85          | 1,19 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,7023 |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes                        | 89  | 22,9                | 84  | 94,4     | 5  | 5,6           | 20,5 | 15,8 | 25,8 | 44,6 | 29,0 | 49,4                | 84  | 21,6                | 78  | 92,9     | 6  | 7,1           | 19,6 | 9,3  | 29,5 | 41,5     | 30,7         | 49,4                               | 0,6918 | 0,94             | 0,69          | 1,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9195 | 0,8153 |
|  | No                         | 243 | 62,6                | 230 | 94,7     | 13 | 5,3           | 19,9 | 18,1 | 22,5 | 41,0 | 33,7 | 46,6                | 241 | 62,0                | 230 | 95,4     | 11 | 4,6           | 21,0 | 19,9 | 25,3 | 43,2     | 39,3         | 50,7                               | 0,5830 | 0,95             | 0,79          | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2217 |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes                        | 11  | 2,8                 | 9   | 81,8     | 2  | 18,2          | 23,1 | 5,0  | 32,5 | 32,5 | 18,9 | 59,9                | 6   | 1,5                 | 6   | 100,0    | 0  | 0,0           | 20,7 | 19,4 | 28,4 | 27,2     | 19,4         | 117,6                              | 0,9770 | 1,02             | 0,34          | 3,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8071 | 0,7969 |
|  | No                         | 321 | 82,7                | 305 | 95,0     | 16 | 5,0           | 19,9 | 18,2 | 22,3 | 41,7 | 35,6 | 46,3                | 319 | 82,0                | 302 | 94,7     | 17 | 5,3           | 20,8 | 19,6 | 25,2 | 43,3     | 39,8         | 48,0                               | 0,5259 | 0,95             | 0,81          | 1,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,2328 |
| High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes                        | 39  | 10,1                | 37  | 94,9     | 2  | 5,1           | 7,0  | 3,2  | 18,4 | 22,2 | 15,4 | 27,5                | 45  | 11,6                | 42  | 93,3     | 3  | 6,7           | 16,7 | 6,8  | 20,1 | 33,7     | 20,0         | 42,9                               | 0,1245 | 0,71             | 0,45          | 1,10 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2625 | 0,1037 |
|  | No                         | 293 | 75,5                | 277 | 94,5     | 16 | 5,5           | 21,5 | 19,5 | 25,8 | 44,2 | 38,0 | 49,4                | 280 | 72,0                | 266 | 95,0     | 14 | 5,0           | 21,5 | 19,9 | 26,2 | 44,4     | 40,3         | 51,4                               | 0,6735 | 0,96             | 0,81          | 1,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4293 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

Time to Improvement of Fatigue

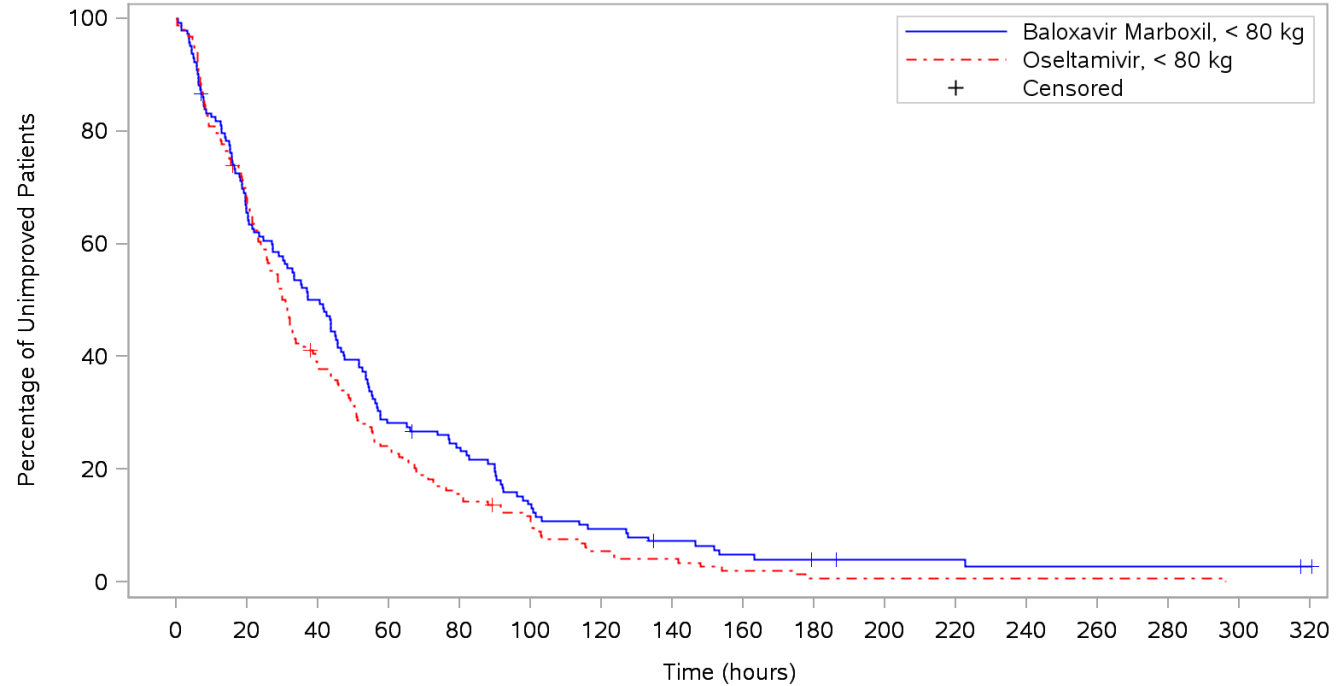
|   |     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |     |               |      |      |      |      | Oseltamivir (N=389) |     |                     |     |          |    |               |      |      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |        |      |                  |               |   |        |        |
|---|-----|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|------|------|------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------|------|------|------|------------------------------------|--------------|--------|------|------------------|---------------|---|--------|--------|
|   |     | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |      |      |      |      | Patients            |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |      |      |      |      | log-rank                           | Hazard Ratio |        |      | Interaction Test | Peto-Prentice |   |        |        |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes | 34                         | 8,8  | 32                  | 94,1 | 2        | 5,9 | 19,9          | 4,7  | 39,0 | 45,6 | 28,1 | 67,1                | 41  | 10,5                | 36  | 87,8     | 5  | 12,2          | 31,8 | 20,8 | 41,5 | 57,9 | 38,8                               | 91,1         | 0,6283 | 0,89 | 0,55             | 1,43          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6801 | 0,3147 |
|   | No  | 298                        | 76,8 | 282                 | 94,6 | 16       | 5,4 | 19,9          | 18,2 | 22,3 | 40,7 | 33,4 | 46,1                | 284 | 73,0                | 272 | 95,8     | 12 | 4,2           | 20,3 | 18,8 | 23,2 | 41,8 | 34,1                               | 45,3         | 0,6674 | 0,96 | 0,82             | 1,14          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |        | 0,4582 |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Body weight; Time to improvement of headache

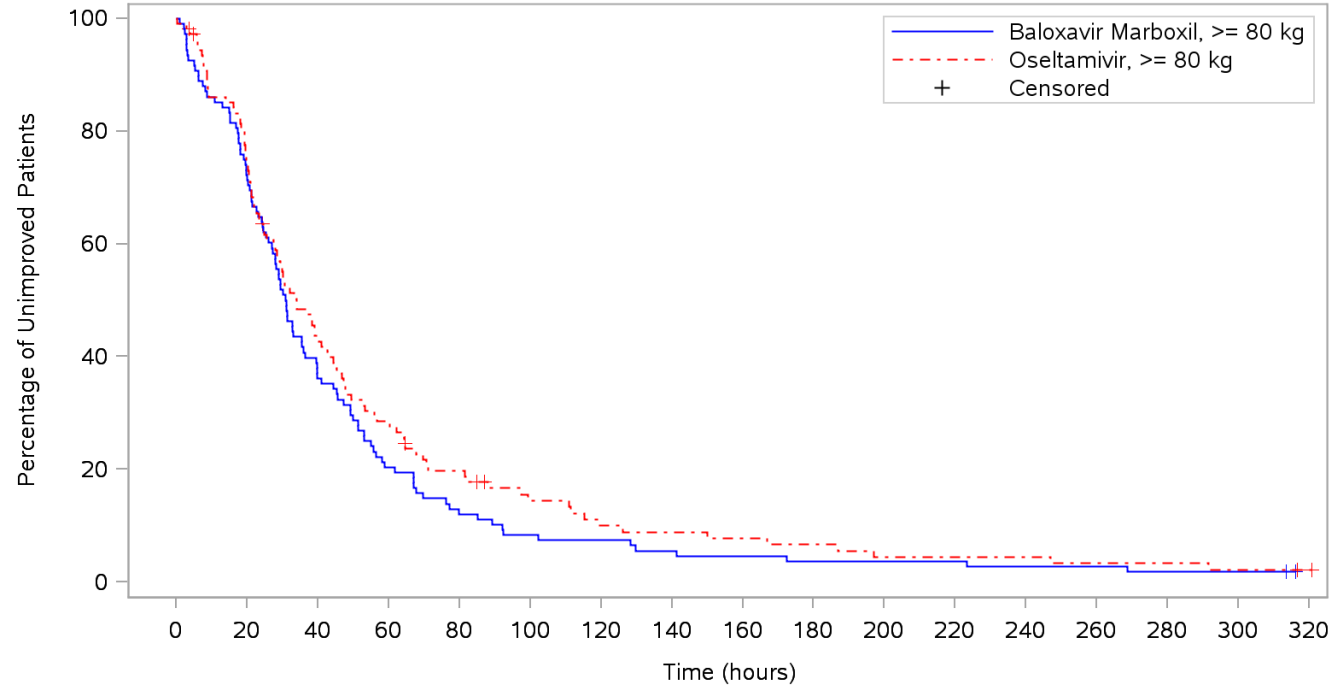


|                             |  |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
|-----------------------------|--|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| Patients at risk            |  |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Baloxavir Marboxil, < 80 kg |  | 143 | 93  | 71 | 40 | 33 | 19 | 13 | 9 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2  | 1  |
| Oseltamivir, < 80 kg        |  | 157 | 104 | 59 | 37 | 23 | 16 | 8  | 6 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | NE | NE |
| Patients censored           |  |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Baloxavir Marboxil, < 80 kg |  | 0   | 1   | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 6  |
| Oseltamivir, < 80 kg        |  | 0   | 1   | 2  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | NE | NE |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Body weight; Time to improvement of headache

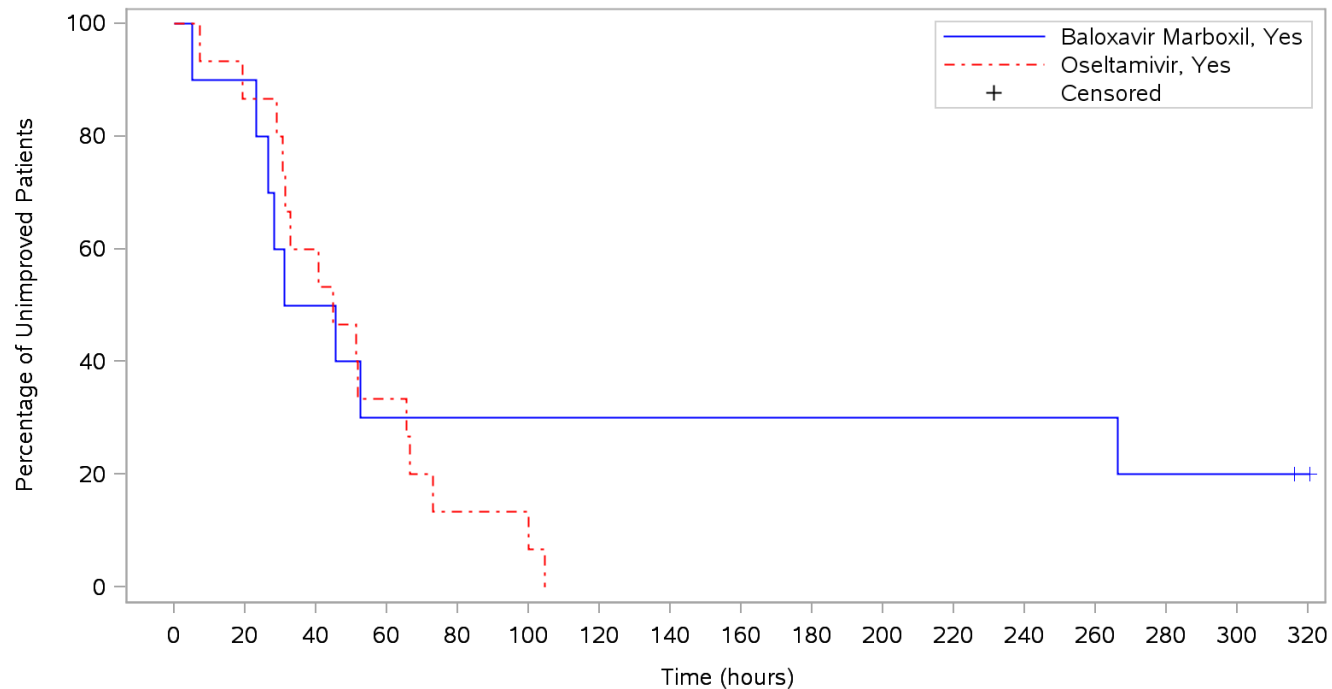


| Patients at risk             |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|------------------------------|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Baloxavir Marboxil, >= 80 kg | 108 | 78 | 39 | 22 | 13 | 9  | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | NE |
| Osetamivir, >= 80 kg         | 109 | 80 | 46 | 30 | 20 | 13 | 9 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1  |
| Patients censored            |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, >= 80 kg | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NE |
| Osetamivir, >= 80 kg         | 0   | 2  | 3  | 3  | 4  | 6  | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 7  |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Compromised immune system; Time to improvement of nasal discharge/nasal congestion

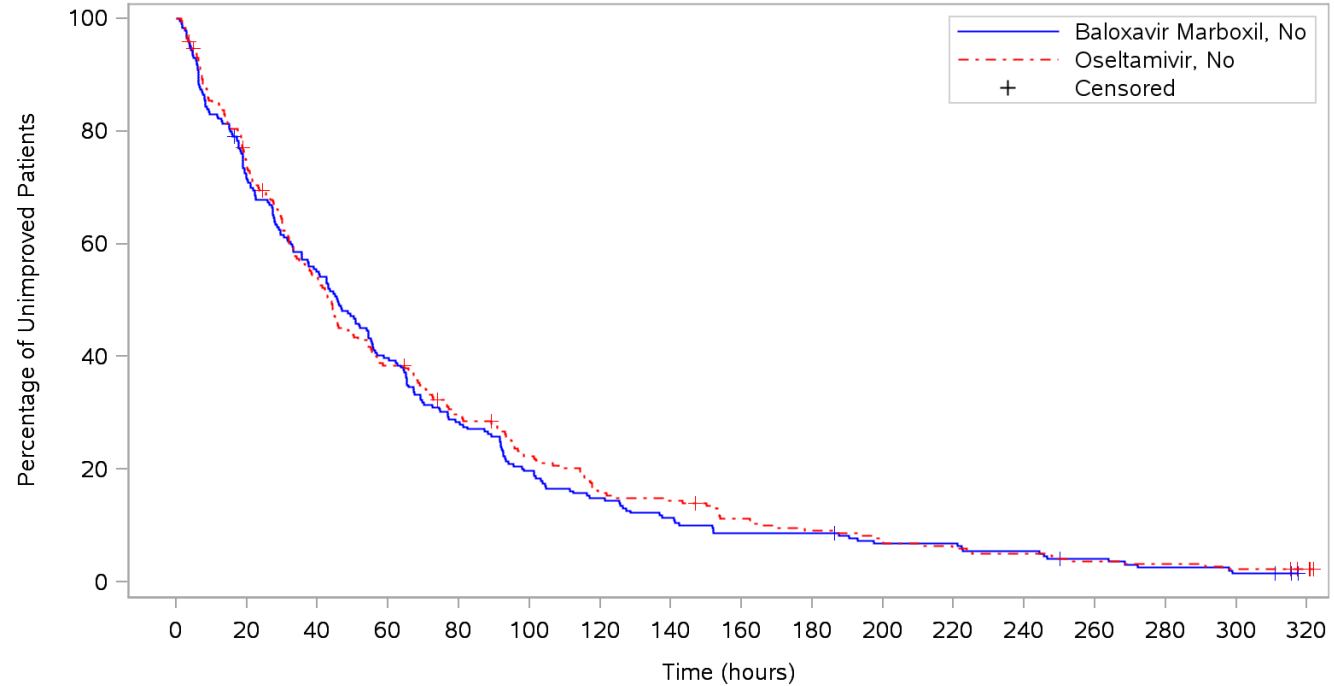


|                         |    |    |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|----|----|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk        |    |    |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 10 | 9  | 5 | 3 | 3 | 3 | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  |    |    |
| Osetamivir, Yes         | 15 | 13 | 9 | 5 | 2 | 1 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Patients censored       |    |    |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  |
| Osetamivir, Yes         | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

High-risk factor - Compromised immune system; Time to improvement of nasal discharge/nasal congestion

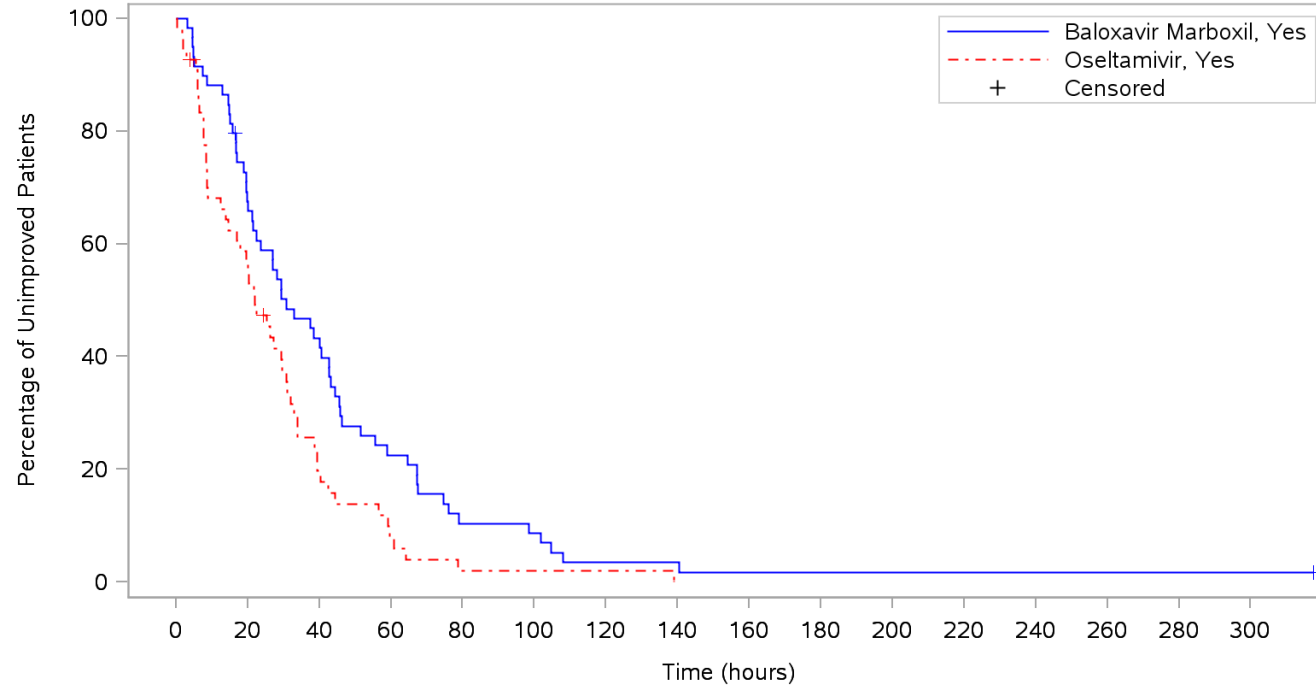


|                        |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |
|------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|
| Patients at risk       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, No | 230 | 164 | 126 | 91 | 65 | 45 | 34 | 26 | 20 | 20 | 15 | 15 | 12 | 8 | 5 | 3 | NE |
| Oseltamivir, No        | 242 | 178 | 128 | 91 | 69 | 51 | 36 | 33 | 25 | 20 | 16 | 13 | 11 | 8 | 7 | 5 | 3  |
| Patients censored      |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, No | 0   | 1   | 1   | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 3 | 3 | 3 | NE |
| Oseltamivir, No        | 0   | 3   | 4   | 4  | 6  | 7  | 7  | 7  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8 | 8 | 8 | 10 |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Preexisting and worsened symptom; Time to improvement of muscle or joint pain

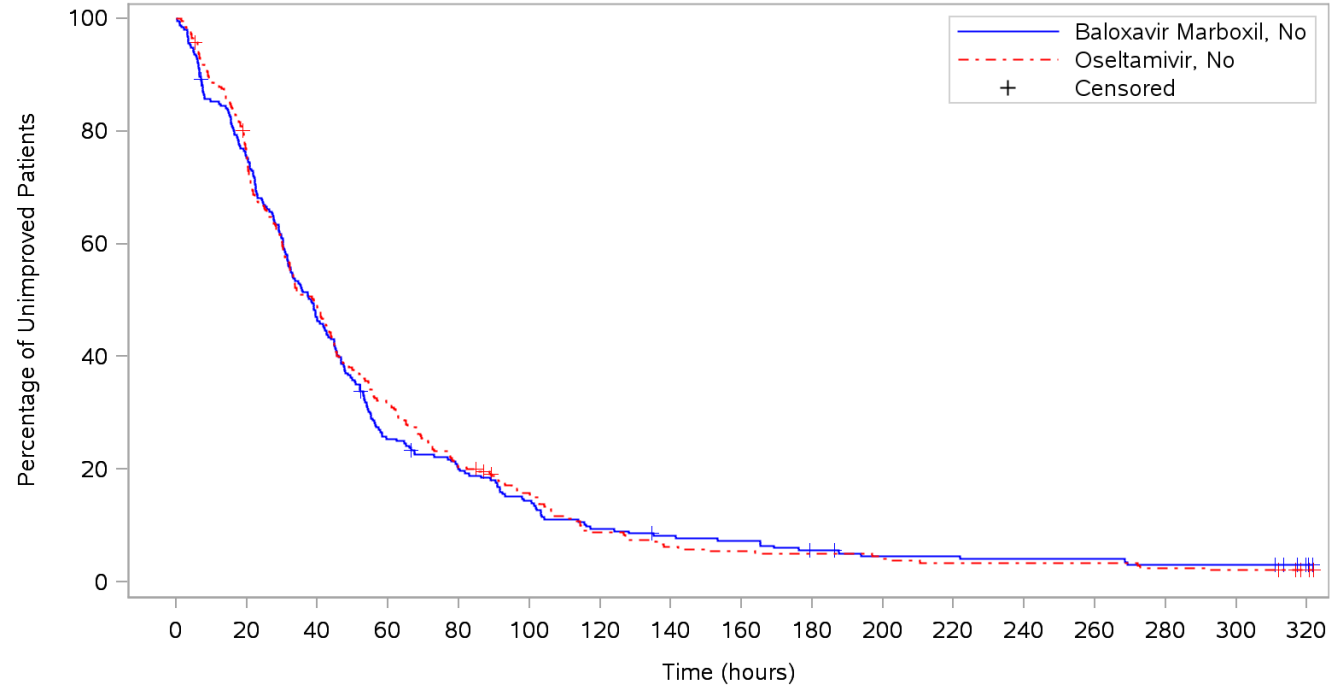


|                         |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk        |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 59 | 39 | 24 | 13 | 6 | 5 | 2 | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Oseltamivir, Yes        | 55 | 29 | 10 | 4  | 1 | 1 | 1 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Patients censored       |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 0  | 1  | 1  | 1  | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| Oseltamivir, Yes        | 0  | 2  | 3  | 3  | 3 | 3 | 3 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Preexisting and worsened symptom; Time to improvement of muscle or joint pain

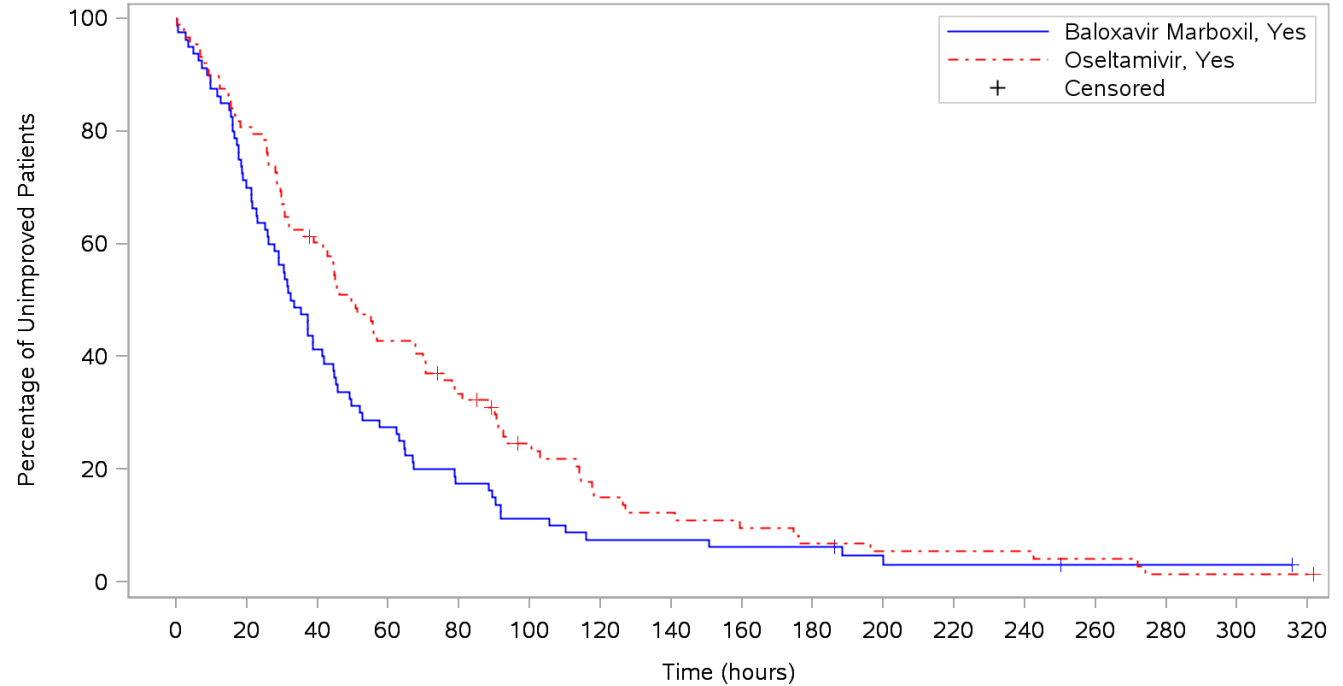


|                        |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |    |
|------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|----|
| Patients at risk       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, No | 252 | 189 | 116 | 63 | 49 | 35 | 23 | 19 | 17 | 12 | 9  | 9 | 8 | 8 | 6 | 6 | 2  |
| Oseltamivir, No        | 257 | 192 | 124 | 81 | 52 | 37 | 21 | 15 | 13 | 12 | 11 | 8 | 8 | 8 | 6 | 5 | 2  |
| Patients censored      |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, No | 0   | 1   | 1   | 2  | 3  | 3  | 3  | 4  | 4  | 5  | 6  | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 10 |
| Oseltamivir, No        | 0   | 2   | 2   | 2  | 2  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 8  |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Vaccination status; Time to improvement of fatigue

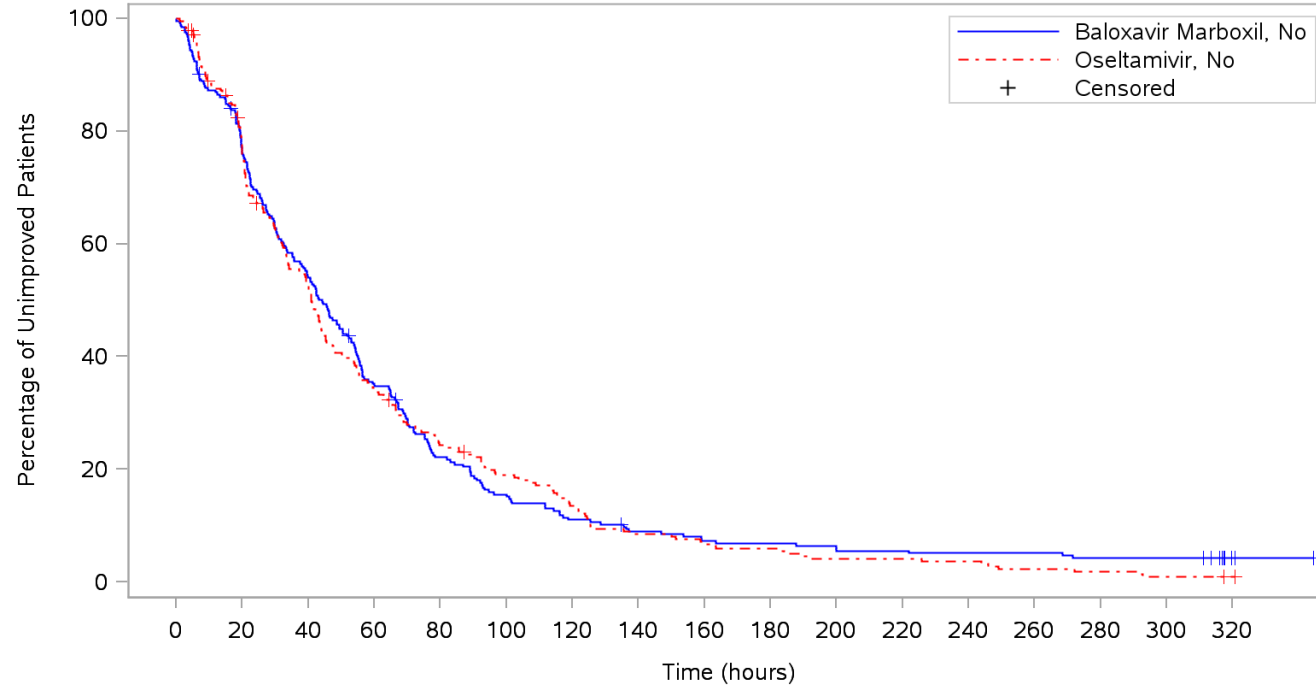


|                         |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| Patients at risk        |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 80 | 56 | 33 | 22 | 14 | 9  | 6  | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | NE |
| Oseltamivir, Yes        | 88 | 71 | 52 | 37 | 28 | 18 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1  |
| Patients censored       |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Baloxavir Marboxil, Yes | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | NE |
| Oseltamivir, Yes        | 0  | 0  | 1  | 1  | 2  | 5  | 5  | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Improvement of Individual Symptoms**  
**STUDY: CV40818**

Vaccination status; Time to improvement of fatigue



Patients at risk  
 Baloxavir Marboxil, No  
 Osetamivir, No  
 Patients censored  
 Baloxavir Marboxil, No  
 Osetamivir, No

|                        |     |     |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                        | 0   | 20  | 40  | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 | 200 | 220 | 240 | 260 | 280 | 300 | 320 |
| Baloxavir Marboxil, No | 252 | 190 | 135 | 86 | 54 | 38  | 27  | 21  | 17  | 16  | 13  | 13  | 12  | 12  | 10  | 10  | 2   |
| Osetamivir, No         | 237 | 176 | 120 | 79 | 55 | 42  | 30  | 19  | 15  | 13  | 9   | 9   | 8   | 5   | 4   | 2   | 1   |
| Baloxavir Marboxil, No | 0   | 2   | 2   | 3  | 4  | 4   | 4   | 5   | 5   | 5   | 5   | 5   | 5   | 5   | 5   | 5   | 13  |
| Osetamivir, No         | 0   | 6   | 7   | 7  | 8  | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   | 10  |

Program: ..I\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_km2.sas  
 Output: ..T70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km2\_sg\_INDIEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:44



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name                                | Level                | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |      |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |  |               |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|--|---------------|
|                                     |                      | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |      | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test |  | Peto-Prentice |
|                                     |                      | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %    | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |  |               |
| All                                 | n/a                  | 380                        | 97,9 | 357                 | 93,9  | 23       | 6,1  | 18,9          | 17,6                | 20,5                | 30,8           | 28,2                    | 35,4                    | 383                 | 98,5 | 357                 | 93,2 | 26       | 6,8  | 19,8          | 18,2                | 21,1                | 34,3           | 30,0                    | 38,9                    | 0,5150                             | 0,95         | 0,82         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2981           |  |               |
| Sex                                 | Male                 | 188                        | 48,5 | 178                 | 94,7  | 10       | 5,3  | 20,1          | 17,7                | 22,7                | 29,7           | 26,7                    | 35,1                    | 189                 | 48,6 | 178                 | 94,2 | 11       | 5,8  | 19,9          | 17,9                | 21,4                | 30,2           | 25,2                    | 36,2                    | 0,7144                             | 0,96         | 0,78         | 1,18         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9015       | 0,7863           |  |               |
|                                     | Female               | 192                        | 49,5 | 179                 | 93,2  | 13       | 6,8  | 18,2          | 15,3                | 20,1                | 32,3           | 26,6                    | 41,4                    | 194                 | 49,9 | 179                 | 92,3 | 15       | 7,7  | 19,4          | 16,8                | 22,2                | 38,3           | 31,6                    | 42,9                    | 0,6078                             | 0,95         | 0,77         | 1,17         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3027           |  |               |
| Age                                 | < 18 years           | 13                         | 3,4  | 12                  | 92,3  | 1        | 7,7  | 26,3          | 1,1                 | 41,7                | 41,7           | 9,2                     | 57,8                    | 17                  | 4,4  | 15                  | 88,2 | 2        | 11,8 | 19,9          | 4,2                 | 24,5                | 27,4           | 17,5                    | 106,4                   | 0,9470                             | 1,03         | 0,48         | 2,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4690       | 0,7550           |  |               |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 257                        | 66,2 | 242                 | 94,2  | 15       | 5,8  | 19,3          | 17,7                | 20,7                | 30,4           | 26,6                    | 37,1                    | 265                 | 68,1 | 246                 | 92,8 | 19       | 7,2  | 19,4          | 17,4                | 21,4                | 34,4           | 28,5                    | 40,6                    | 0,5951                             | 0,95         | 0,80         | 1,14         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5527           |  |               |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 83                         | 21,4 | 77                  | 92,8  | 6        | 7,2  | 18,8          | 11,1                | 22,4                | 31,3           | 25,0                    | 42,3                    | 76                  | 19,5 | 73                  | 96,1 | 3        | 3,9  | 19,4          | 16,6                | 25,2                | 33,5           | 26,4                    | 38,9                    | 0,5484                             | 1,10         | 0,80         | 1,52         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,9410           |  |               |
|                                     | >= 75 years          | 27                         | 7,0  | 26                  | 96,3  | 1        | 3,7  | 15,2          | 0,3                 | 20,3                | 26,6           | 17,9                    | 43,3                    | 25                  | 6,4  | 23                  | 92,0 | 2        | 8,0  | 21,7          | 5,7                 | 43,3                | 48,2           | 21,7                    | 78,9                    | 0,0645                             | 0,58         | 0,33         | 1,04         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,0330           |  |               |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 187                        | 48,2 | 181                 | 96,8  | 6        | 3,2  | 18,0          | 15,2                | 19,5                | 28,3           | 23,3                    | 30,8                    | 196                 | 50,4 | 186                 | 94,9 | 10       | 5,1  | 19,9          | 17,9                | 21,4                | 31,7           | 26,4                    | 38,5                    | 0,0114                             | 0,77         | 0,62         | 0,94         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0087       | 0,0191           |  |               |
|                                     | >= 15                | 193                        | 49,7 | 176                 | 91,2  | 17       | 8,8  | 20,6          | 17,7                | 22,0                | 40,6           | 29,7                    | 46,7                    | 187                 | 48,1 | 171                 | 91,4 | 16       | 8,6  | 19,8          | 16,8                | 22,0                | 36,5           | 30,2                    | 41,7                    | 0,2516                             | 1,13         | 0,92         | 1,40         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4241           |  |               |
| Geographic region                   | Asia                 | 156                        | 40,2 | 156                 | 100,0 | 0        | 0,0  | 17,1          | 14,4                | 18,8                | 22,6           | 20,6                    | 27,8                    | 149                 | 38,3 | 145                 | 97,3 | 4        | 2,7  | 19,8          | 18,2                | 21,1                | 30,3           | 23,1                    | 36,2                    | 0,0067                             | 0,73         | 0,58         | 0,92         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,0207       | 0,0048           |  |               |
|                                     | Rest of the world    | 224                        | 57,7 | 201                 | 89,7  | 23       | 10,3 | 21,9          | 19,3                | 25,9                | 41,5           | 31,4                    | 46,6                    | 234                 | 60,2 | 212                 | 90,6 | 22       | 9,4  | 19,7          | 16,9                | 22,1                | 38,2           | 31,6                    | 43,7                    | 0,5207                             | 1,07         | 0,88         | 1,29         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4694           |  |               |
| Body weight                         | < 80 kg              | 233                        | 60,1 | 225                 | 96,6  | 8        | 3,4  | 18,9          | 15,8                | 20,5                | 31,9           | 27,0                    | 38,7                    | 229                 | 58,9 | 216                 | 94,3 | 13       | 5,7  | 20,1          | 18,2                | 22,0                | 35,8           | 30,0                    | 41,5                    | 0,2519                             | 0,90         | 0,74         | 1,08         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3642       | 0,2436           |  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |                     | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |     |                     |     |          |    |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |              |              |              |                  |   |               |         |    |
|--|---------------------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|---|---------------|---------|----|
|  |                     | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank                           |                         | Hazard Ratio |              |              | Interaction Test |   | Peto-Prentice |         |    |
| Name                                     | Level               | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n  | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value      | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL     | Convergence Status                            | p-value (lr)  | p-value |    |
|  | >= 80 kg            | 147                        | 37,9 | 132                 | 89,8  | 15       | 10,2 | 19,3          | 15,9                | 22,0                | 29,6           | 26,3                    | 37,1                    | 154 | 39,6                | 141 | 91,6     | 13 | 8,4           | 19,7       | 16,6                | 21,2                | 32,2           | 26,0                               | 39,2                    | 0,8758       | 1,02         | 0,80         | 1,29             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,7870  |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 28                         | 7,2  | 27                  | 96,4  | 1        | 3,6  | 21,2          | 2,8                 | 27,2                | 29,5           | 21,7                    | 42,3                    | 35  | 9,0                 | 29  | 82,9     | 6  | 17,1          | 12,6       | 4,0                 | 21,0                | 33,5           | 18,2                               | 43,3                    | 0,4597       | 0,82         | 0,48         | 1,39             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6035        | 0,9650  |    |
|  | A/H3                | 175                        | 45,1 | 162                 | 92,6  | 13       | 7,4  | 15,7          | 12,6                | 18,0                | 26,5           | 21,0                    | 30,8                    | 185 | 47,6                | 177 | 95,7     | 8  | 4,3           | 17,7       | 15,0                | 20,5                | 26,8           | 23,1                               | 32,2                    | 0,7989       | 1,03         | 0,83         | 1,27             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,4995  |    |
|  | B                   | 166                        | 42,8 | 157                 | 94,6  | 9        | 5,4  | 21,8          | 19,5                | 24,2                | 35,8           | 29,7                    | 44,0                    | 148 | 38,0                | 137 | 92,6     | 11 | 7,4           | 22,7       | 19,8                | 28,5                | 42,9           | 36,1                               | 52,5                    | 0,2657       | 0,88         | 0,70         | 1,10             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1242  |    |
|  | Miscellaneous       | 11                         | 2,8  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 26,1          | 17,8                | 43,1                | 43,1           | 18,3                    | 145,9                   | 15  | 3,9                 | 14  | 93,3     | 1  | 6,7           | 16,8       | 5,5                 | 53,8                | 61,9           | 15,3                               | 87,4                    | 0,5662       | 1,27         | 0,56         | 2,90             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,6844  |    |
| Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 203                        | 52,3 | 189                 | 93,1  | 14       | 6,9  | 15,9          | 12,8                | 18,5                | 26,7           | 21,9                    | 30,8                    | 220 | 56,6                | 206 | 93,6     | 14 | 6,4           | 17,4       | 14,8                | 20,1                | 27,6           | 23,1                               | 33,0                    | 0,8988       | 0,99         | 0,81         | 1,20             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7347        | 0,5874  |    |
|  | B                   | 166                        | 42,8 | 157                 | 94,6  | 9        | 5,4  | 21,8          | 19,5                | 24,2                | 35,8           | 29,7                    | 44,0                    | 148 | 38,0                | 137 | 92,6     | 11 | 7,4           | 22,7       | 19,8                | 28,5                | 42,9           | 36,1                               | 52,5                    | 0,2657       | 0,88         | 0,70         | 1,10             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,1242  |    |
|  | Miscellaneous       | 11                         | 2,8  | 11                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 26,1          | 17,8                | 43,1                | 43,1           | 18,3                    | 145,9                   | 15  | 3,9                 | 14  | 93,3     | 1  | 6,7           | 16,8       | 5,5                 | 53,8                | 61,9           | 15,3                               | 87,4                    | 0,5662       | 1,27         | 0,56         | 2,90             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,6844  |    |
| Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 175                        | 45,1 | 169                 | 96,6  | 6        | 3,4  | 18,7          | 15,0                | 20,6                | 29,7           | 26,5                    | 38,3                    | 153 | 39,3                | 143 | 93,5     | 10 | 6,5           | 20,3       | 18,4                | 22,3                | 34,8           | 27,4                               | 42,7                    | 0,2062       | 0,87         | 0,69         | 1,08             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,2501        | 0,1156  |    |
|  | > 24 to <= 48 hours | 204                        | 52,6 | 187                 | 91,7  | 17       | 8,3  | 19,3          | 17,8                | 20,8                | 31,3           | 26,6                    | 38,8                    | 230 | 59,1                | 214 | 93,0     | 16 | 7,0           | 19,4       | 16,8                | 21,2                | 34,2           | 28,8                               | 39,0                    | 0,7891       | 1,03         | 0,84         | 1,25             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,9851  |    |
|  | Missing             | 1                          | 0,3  | 1                   | 100,0 | 0        | 0,0  | 61,9          | NE                  | NE                  | 61,9           | NE                      | NE                      | 0   | 0,0                 | 0   | 0,0      | 0  | 0,0           | NE         | NE                  | NE                  | NE             | NE                                 | NE                      | NE           | NE           | NE           | NE               | NE  | NE            | NE      | NE |
| Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 68                         | 17,5 | 65                  | 95,6  | 3        | 4,4  | 20,1          | 15,3                | 25,9                | 39,2           | 28,2                    | 47,0                    | 68  | 17,5                | 62  | 91,2     | 6  | 8,8           | 21,8       | 19,0                | 25,9                | 36,1           | 26,7                               | 42,9                    | 0,8222       | 1,04         | 0,73         | 1,48             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5848        | 0,9278  |    |
|  | No                  | 312                        | 80,4 | 292                 | 93,6  | 20       | 6,4  | 18,8          | 17,1                | 20,3                | 29,6           | 26,7                    | 34,5                    | 315 | 81,0                | 295 | 93,7     | 20 | 6,3           | 19,3       | 17,5                | 21,0                | 33,9           | 28,8                               | 39,0                    | 0,4040       | 0,93         | 0,79         | 1,10             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2431  |    |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|   |  | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |      |          |     |               |                     |                     |                |                         | Oseltamivir (N=389)     |     |                     |     |          |    |               |            |                     |                     |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                         |              |              |              |                  |   |               |         |
|---|--|----------------------------|------|---------------------|------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------|----|---------------|------------|---------------------|---------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|---|---------------|---------|
|   |  | Patients                   |      | Patients with Event |      | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         | Patients                |     | Patients with Event |     | Censored |    | Time to event |            |                     |                     |                | log-rank                           |                         | Hazard Ratio |              |              | Interaction Test |   | Peto-Prentice |         |
| Name  | Level  | n                          | %    | n                   | %    | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n   | %                   | n   | %        | n  | %             | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median            | 95% Upper CL for Median | p-value      | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL     | Convergence Status                            | p-value (lr)  | p-value |
| Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 139                        | 35,8 | 130                 | 93,5 | 9        | 6,5 | 19,4          | 15,2                | 21,2                | 34,7           | 26,3                    | 43,1                    | 136 | 35,0                | 129 | 94,9     | 7  | 5,1           | 19,9       | 18,4                | 21,7                | 31,6           | 25,2                               | 38,3                    | 0,9353       | 1,01         | 0,79         | 1,29             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,6285        | 0,8949  |
|   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108                        | 27,8 | 100                 | 92,6 | 8        | 7,4 | 20,2          | 17,6                | 22,4                | 31,0           | 27,8                    | 38,9                    | 97  | 24,9                | 89  | 91,8     | 8  | 8,2           | 19,8       | 16,6                | 24,7                | 37,3           | 26,9                               | 42,0                    | 0,8537       | 1,03         | 0,77         | 1,37             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8222  |
|   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 85                         | 21,9 | 81                  | 95,3 | 4        | 4,7 | 18,8          | 13,3                | 20,8                | 31,4           | 23,3                    | 42,1                    | 108 | 27,8                | 100 | 92,6     | 8  | 7,4           | 18,2       | 14,8                | 21,7                | 38,8           | 26,4                               | 43,8                    | 0,3338       | 0,87         | 0,65         | 1,16             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,4113  |
|   | Missing  | 48                         | 12,4 | 46                  | 95,8 | 2        | 4,2 | 15,9          | 5,0                 | 23,0                | 26,2           | 22,9                    | 31,9                    | 42  | 10,8                | 39  | 92,9     | 3  | 7,1           | 21,2       | 12,1                | 24,9                | 33,5           | 22,4                               | 44,8                    | 0,2925       | 0,80         | 0,52         | 1,22             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,2120  |
| Vaccination status                                | Yes  | 88                         | 22,7 | 83                  | 94,3 | 5        | 5,7 | 15,2          | 6,8                 | 17,2                | 21,5           | 19,5                    | 28,2                    | 104 | 26,7                | 97  | 93,3     | 7  | 6,7           | 20,2       | 17,5                | 22,7                | 32,1           | 26,8                               | 38,2                    | 0,0403       | 0,74         | 0,55         | 0,99             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1021        | 0,0024  |
|   | No   | 292                        | 75,3 | 274                 | 93,8 | 18       | 6,2 | 20,3          | 18,7                | 21,9                | 37,7           | 30,4                    | 42,1                    | 279 | 71,7                | 260 | 93,2     | 19 | 6,8           | 19,8       | 17,5                | 21,1                | 35,8           | 30,0                               | 41,5                    | 0,9988       | 1,00         | 0,84         | 1,19             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,8761  |
| >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 77                         | 19,8 | 71                  | 92,2 | 6        | 7,8 | 15,2          | 6,5                 | 20,5                | 29,1           | 21,3                    | 38,9                    | 68  | 17,5                | 65  | 95,6     | 3  | 4,4           | 20,5       | 17,3                | 26,4                | 36,1           | 28,6                               | 46,0                    | 0,8455       | 0,97         | 0,69         | 1,36             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9730        | 0,1673  |
|   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33                         | 8,5  | 32                  | 97,0 | 1        | 3,0 | 20,1          | 7,4                 | 31,1                | 35,0           | 22,4                    | 44,0                    | 33  | 8,5                 | 31  | 93,9     | 2  | 6,1           | 18,4       | 4,1                 | 25,2                | 33,5           | 22,0                               | 44,8                    | 0,9717       | 1,01         | 0,61         | 1,66             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,7918  |
|   | Other  | 270                        | 69,6 | 254                 | 94,1 | 16       | 5,9 | 19,3          | 17,7                | 20,8                | 30,8           | 27,2                    | 37,1                    | 282 | 72,5                | 261 | 92,6     | 21 | 7,4           | 19,4       | 17,5                | 21,1                | 34,3           | 27,8                               | 39,2                    | 0,5527       | 0,95         | 0,80         | 1,13             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,5856  |
| High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146                        | 37,6 | 135                 | 92,5 | 11       | 7,5 | 20,5          | 15,9                | 22,2                | 38,9           | 29,3                    | 46,6                    | 145 | 37,3                | 132 | 91,0     | 13 | 9,0           | 21,5       | 17,4                | 23,1                | 41,5           | 31,7                               | 44,0                    | 0,7178       | 0,96         | 0,75         | 1,22             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9418        | 0,6832  |
|   | No   | 234                        | 60,3 | 222                 | 94,9 | 12       | 5,1 | 18,8          | 15,7                | 20,1                | 28,8           | 25,9                    | 31,3                    | 238 | 61,2                | 225 | 94,5     | 13 | 5,5           | 19,4       | 17,8                | 20,7                | 31,6           | 26,8                               | 36,5                    | 0,5733       | 0,95         | 0,79         | 1,14             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |               | 0,3243  |
| High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 121                        | 31,2 | 113                 | 93,4 | 8        | 6,6 | 18,8          | 15,2                | 21,3                | 28,6           | 25,0                    | 30,8                    | 127 | 32,6                | 116 | 91,3     | 11 | 8,7           | 19,0       | 14,8                | 21,0                | 31,7           | 25,9                               | 39,0                    | 0,9904       | 1,00         | 0,77         | 1,30             | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5688        | 0,7945  |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|  |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |                     |       |          |      |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |                     |       |          |     |               |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |                  |  |               |
|--|-------|----------------------------|------|---------------------|-------|----------|------|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|----------|-----|---------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|------------------|--|---------------|
|  |       | Patients                   |      | Patients with Event |       | Censored |      | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | Patients            |      | Patients with Event |       | Censored |     | Time to event |                     |                     |                |                         |                         | log-rank                           |              | Hazard Ratio |              |   |              | Interaction Test |  | Peto-Prentice |
| Name   | Level | n                          | %    | n                   | %     | n        | %    | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n                   | %     | n        | %   | Q1 (hours)    | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value          |  |               |
|  | No    | 259                        | 66,8 | 244                 | 94,2  | 15       | 5,8  | 19,0          | 17,0                | 20,5                | 32,7           | 28,3                    | 38,7                    | 256                 | 65,8 | 241                 | 94,1  | 15       | 5,9 | 20,5          | 17,7                | 22,1                | 34,5           | 30,0                    | 41,5                    | 0,3837                             | 0,92         | 0,77         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2808           |  |               |
| High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15                         | 3,9  | 15                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 7,4           | 2,1                 | 29,3                | 32,1           | 6,5                     | 55,5                    | 17                  | 4,4  | 16                  | 94,1  | 1        | 5,9 | 20,5          | 2,3                 | 26,0                | 27,8           | 19,0                    | 82,0                    | 0,5110                             | 0,79         | 0,38         | 1,61         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,7087       | 0,7207           |  |               |
|  | No    | 365                        | 94,1 | 342                 | 93,7  | 23       | 6,3  | 18,9          | 17,7                | 20,5                | 30,8           | 27,8                    | 35,4                    | 366                 | 94,1 | 341                 | 93,2  | 25       | 6,8 | 19,8          | 17,9                | 21,1                | 34,4           | 30,0                    | 39,0                    | 0,5718                             | 0,96         | 0,82         | 1,11         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3115           |  |               |
| High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 20                         | 5,2  | 20                  | 100,0 | 0        | 0,0  | 12,7          | 0,2                 | 20,6                | 25,0           | 12,5                    | 42,8                    | 28                  | 7,2  | 27                  | 96,4  | 1        | 3,6 | 19,1          | 5,8                 | 26,4                | 31,4           | 19,9                    | 41,5                    | 0,1687                             | 0,66         | 0,37         | 1,20         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,1801       | 0,1884           |  |               |
|  | No    | 360                        | 92,8 | 337                 | 93,6  | 23       | 6,4  | 19,3          | 17,8                | 20,6                | 31,3           | 28,7                    | 37,1                    | 355                 | 91,3 | 330                 | 93,0  | 25       | 7,0 | 19,8          | 17,9                | 21,2                | 34,4           | 30,0                    | 39,1                    | 0,6622                             | 0,97         | 0,83         | 1,13         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,4149           |  |               |
| High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 44                         | 11,3 | 43                  | 97,7  | 1        | 2,3  | 19,1          | 5,0                 | 27,1                | 31,3           | 26,1                    | 42,3                    | 53                  | 13,6 | 48                  | 90,6  | 5        | 9,4 | 19,4          | 12,7                | 22,7                | 30,0           | 22,3                    | 39,4                    | 0,2857                             | 0,80         | 0,52         | 1,21         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,4224       | 0,7161           |  |               |
|  | No    | 336                        | 86,6 | 314                 | 93,5  | 22       | 6,5  | 18,8          | 17,1                | 20,5                | 30,8           | 27,2                    | 37,1                    | 330                 | 84,8 | 309                 | 93,6  | 21       | 6,4 | 19,8          | 17,8                | 21,2                | 34,5           | 30,2                    | 39,8                    | 0,7353                             | 0,97         | 0,83         | 1,14         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3240           |  |               |
| High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 110                        | 28,4 | 103                 | 93,6  | 7        | 6,4  | 18,7          | 11,9                | 20,5                | 31,1           | 24,5                    | 38,9                    | 101                 | 26,0 | 96                  | 95,0  | 5        | 5,0 | 20,5          | 17,8                | 23,1                | 34,8           | 28,6                    | 43,0                    | 0,8514                             | 0,97         | 0,74         | 1,29         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,9291       | 0,2891           |  |               |
|  | No    | 270                        | 69,6 | 254                 | 94,1  | 16       | 5,9  | 19,3          | 17,7                | 20,8                | 30,8           | 27,2                    | 37,1                    | 282                 | 72,5 | 261                 | 92,6  | 21       | 7,4 | 19,4          | 17,5                | 21,1                | 34,3           | 27,8                    | 39,2                    | 0,5527                             | 0,95         | 0,80         | 1,13         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,5856           |  |               |
| High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 12                         | 3,1  | 10                  | 83,3  | 2        | 16,7 | 17,3          | 5,4                 | 21,9                | 21,9           | 11,9                    | 46,7                    | 8                   | 2,1  | 8                   | 100,0 | 0        | 0,0 | 19,9          | 4,3                 | 23,1                | 22,9           | 4,3                     | 27,8                    | 0,3646                             | 1,58         | 0,58         | 4,28         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,3253       | 0,7559           |  |               |
|  | No    | 368                        | 94,8 | 347                 | 94,3  | 21       | 5,7  | 18,9          | 17,7                | 20,5                | 31,1           | 28,3                    | 36,0                    | 375                 | 96,4 | 349                 | 93,1  | 26       | 6,9 | 19,8          | 17,9                | 21,1                | 34,5           | 30,2                    | 39,1                    | 0,4858                             | 0,95         | 0,82         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2740           |  |               |

Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Time to Resolution of Fever  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Time to Event Analysis by Subgroups (Efficacy)

|   |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |      |     |      |                     |      |            |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir (N=389) |      |     |      |    |      |            |                     |                     |                |                         |                         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |              |   |              |               |  |  |  |  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|---|-------|----------------------------|------|-----|------|---------------------|------|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|-----|------|----|------|------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|---------------|--|--|--|--|--|----------|--|--------------|--|--|--|------------------|--|---------------|--|
|   |       | Patients                   |      |     |      | Patients with Event |      |            |                     | Censored            |                |                         |                         | Time to event       |      |     |      |    |      | Patients   |                     |                     |                | Patients with Event     |                         |                                    |              | Censored     |              |   |              | Time to event |  |  |  |  |  | log-rank |  | Hazard Ratio |  |  |  | Interaction Test |  | Peto-Prentice |  |
| Name  | Level | n                          | %    | n   | %    | n                   | %    | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | n                   | %    | n   | %    | n  | %    | Q1 (hours) | 95% Lower CL for Q1 | 95% Upper CL for Q1 | Median (hours) | 95% Lower CL for Median | 95% Upper CL for Median | p-value                            | Hazard Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Convergence Status                            | p-value (lr) | p-value       |  |  |  |  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 50                         | 12,9 | 49  | 98,0 | 1                   | 2,0  | 19,5       | 12,8                | 23,8                | 30,8           | 20,5                    | 38,7                    | 55                  | 14,1 | 53  | 96,4 | 2  | 3,6  | 17,3       | 13,0                | 20,8                | 26,9           | 20,8                    | 34,5                    | 0,9299                             | 1,02         | 0,69         | 1,50         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,8387       | 0,7528        |  |  |  |  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|   | No    | 330                        | 85,1 | 308 | 93,3 | 22                  | 6,7  | 18,9       | 17,6                | 20,6                | 31,1           | 27,8                    | 36,0                    | 328                 | 84,3 | 304 | 92,7 | 24 | 7,3  | 20,3       | 18,3                | 21,8                | 36,5           | 31,0                    | 41,5                    | 0,4913                             | 0,95         | 0,81         | 1,11         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,2326        |  |  |  |  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
| High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 36                         | 9,3  | 30  | 83,3 | 6                   | 16,7 | 18,3       | 3,5                 | 35,4                | 41,5           | 29,3                    | 46,7                    | 46                  | 11,8 | 41  | 89,1 | 5  | 10,9 | 21,2       | 15,3                | 33,8                | 44,0           | 31,7                    | 53,8                    | 0,8182                             | 1,06         | 0,66         | 1,70         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,5110       | 0,7176        |  |  |  |  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |
|   | No    | 344                        | 88,7 | 327 | 95,1 | 17                  | 4,9  | 18,9       | 17,6                | 20,5                | 29,6           | 27,0                    | 34,2                    | 337                 | 86,6 | 316 | 93,8 | 21 | 6,2  | 19,4       | 17,7                | 21,0                | 33,4           | 28,6                    | 36,6                    | 0,4458                             | 0,94         | 0,81         | 1,10         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,3676        |  |  |  |  |  |          |  |              |  |  |  |                  |  |               |  |

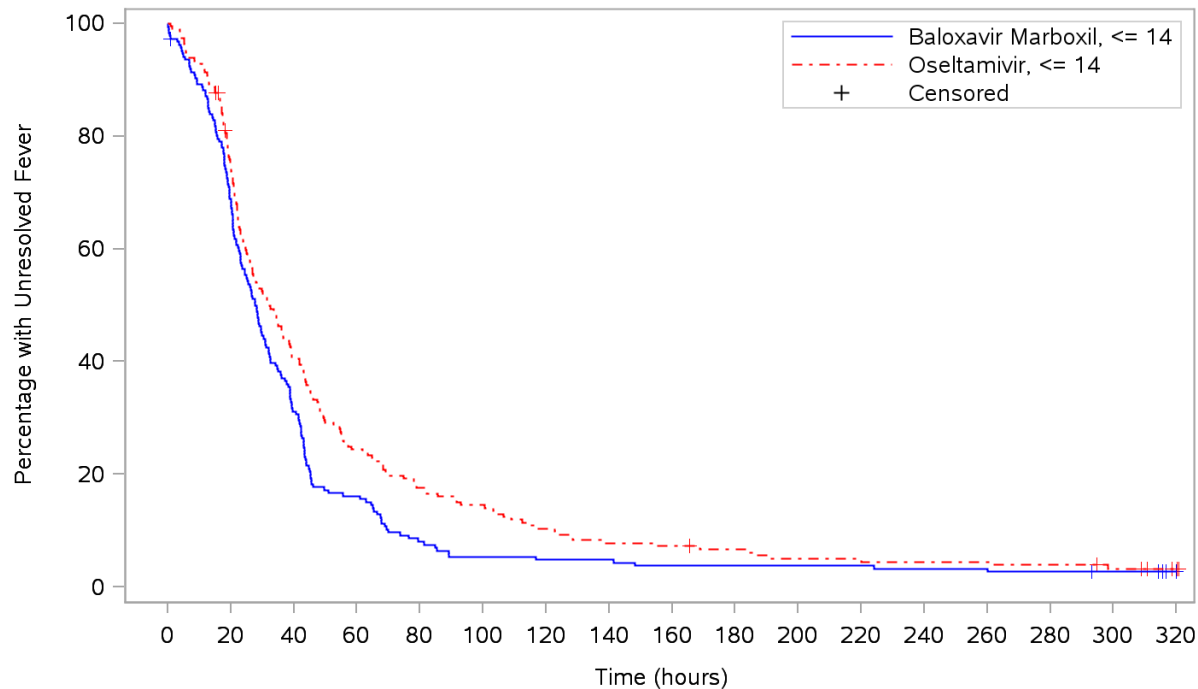
Test for interaction based on Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**

**ENDPOINT: Time to Resolution of Fever**

**STUDY: CV40818**

Composite symptom score at baseline



Patients at risk

Baloxavir Marboxil, <= 14

187 127 58 30 15 10 9 9 7 7 7 7 6 6 5 4 NE

Oseltamivir, <= 14

196 144 78 47 34 28 20 15 14 12 9 9 8 8 7 5 2

Patients censored

Baloxavir Marboxil, <= 14

0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 NE

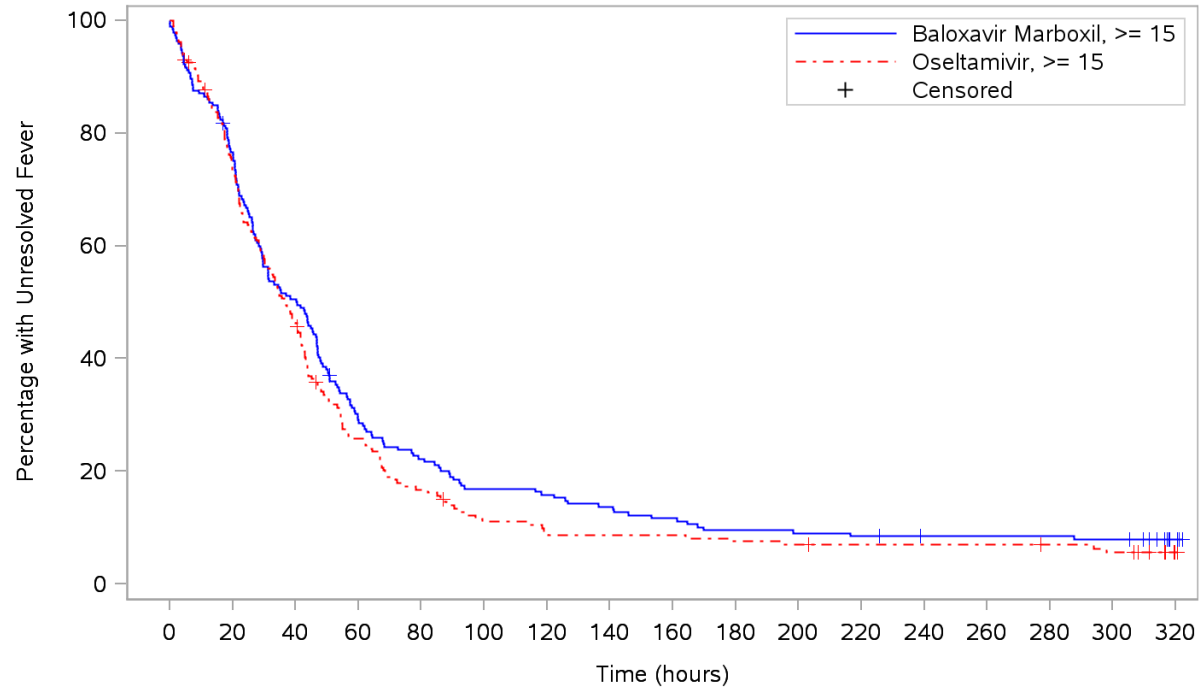
Oseltamivir, <= 14

0 3 3 3 3 3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 5 8

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_TEMPEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:31

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Resolution of Fever**  
**STUDY: CV40818**

Composite symptom score at baseline

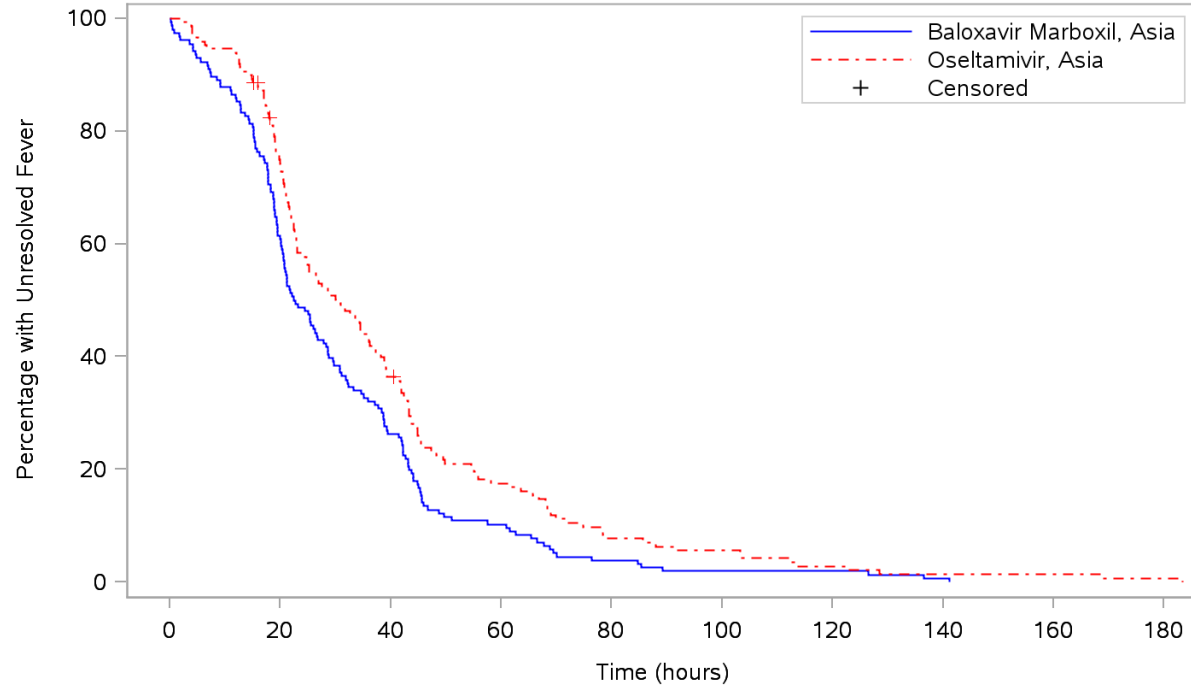


|                           |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|---------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Patients at risk          |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Baloxavir Marboxil, >= 15 | 193 | 147 | 97 | 55 | 42 | 32 | 30 | 26 | 22 | 18 | 17 | 16 | 14 | 14 | 14 | 13 | 3  |  |
| Osetamivir, >= 15         | 187 | 135 | 85 | 46 | 30 | 19 | 16 | 15 | 15 | 13 | 12 | 11 | 11 | 11 | 10 | 8  | 1  |  |
| Patients censored         |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Baloxavir Marboxil, >= 15 | 0   | 1   | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 4  | 4  | 4  | 4  | 14 |  |
| Osetamivir, >= 15         | 0   | 3   | 3  | 5  | 5  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 7  | 7  | 7  | 8  | 8  | 15 |  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_TEMPEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:31

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Resolution of Fever**  
**STUDY: CV40818**

Geographic region



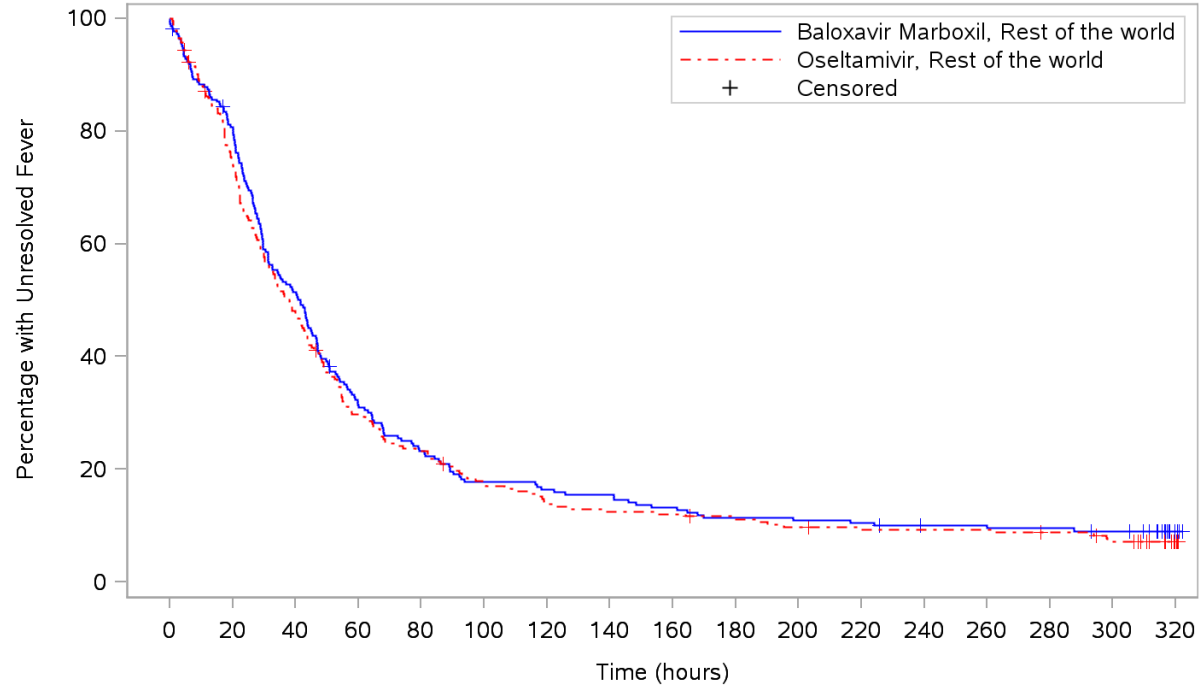
|                          |     |     |    |    |    |   |   |   |    |    |
|--------------------------|-----|-----|----|----|----|---|---|---|----|----|
| Patients at risk         |     |     |    |    |    |   |   |   |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Asia | 156 | 95  | 41 | 16 | 6  | 3 | 3 | 1 | NE | NE |
| Oseltamivir, Asia        | 149 | 108 | 53 | 25 | 11 | 8 | 4 | 2 | 2  | 1  |
| Patients censored        |     |     |    |    |    |   |   |   |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Asia | 0   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 | NE | NE |
| Oseltamivir, Asia        | 0   | 3   | 3  | 4  | 4  | 4 | 4 | 4 | 4  | 4  |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_TEMPEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:31



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Time to Resolution of Fever**  
**STUDY: CV40818**

Geographic region



Patients at risk

|                                       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Baloxavir Marboxil, Rest of the world | 224 | 179 | 114 | 69 | 51 | 39 | 36 | 34 | 29 | 25 | 24 | 23 | 20 | 20 | 19 | 17 | 3  |
| Oseltamivir, Rest of the world        | 234 | 171 | 110 | 68 | 53 | 39 | 32 | 28 | 27 | 24 | 21 | 20 | 19 | 19 | 17 | 13 | 3  |
| Patients censored                     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Baloxavir Marboxil, Rest of the world | 0   | 2   | 2   | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 5  | 5  | 5  | 6  | 20 |
| Oseltamivir, Rest of the world        | 0   | 3   | 3   | 4  | 4  | 5  | 5  | 5  | 5  | 6  | 6  | 7  | 7  | 7  | 8  | 9  | 19 |

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/g\_km.sas  
 Output: ..DT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_km\_sg\_TEMPEDES\_ITTIAB.pdf  
 13AUG2020 11:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|                                 |                                     |                      | (N=388)  |       |            |     | Oseltamivir (N=389) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |  |              |               |                    |               |   |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | Fisher exact Test |               |                    |              |              |                      |                      |       |        |        |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---------------|---|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|-------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|
| Param                           | Name                                | Level                | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               |                    | Relative Risk |   |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               | p-value           |               |                    |              |              |                      |                      |       |        |        |
|                                 |                                     |                      | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |                   | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |                      |                      |       |        |        |
| Patients with any complications | All                                 | n/a                  | 388      | 100,0 | 11         | 2,8 | 389                 | 100,0 | 18         | 4,6 | 0,60                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28         | 1,29          | -0,018             |               | Algorithm converged.  | -0,045        | 0,009              | 0,61                               |              | Algorithm converged. | 0,28                          | 1,28              | 0,1925        |                    |              | 1,63         |                      | Algorithm converged. | 0,78  | 3,41   | 0,2558 |
|                                 | Sex                                 | Male                 | 193      | 49,7  | 4          | 2,1 | 191                 | 49,1  | 9          | 4,7 | 0,43                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13         | 1,41          | -0,026             |               | Algorithm converged.  | -0,063        | 0,010              | 0,44                               |              | Algorithm converged. | 0,14                          | 1,40              | 0,1655        | 0,4436             | 2,27         |              | Algorithm converged. | 0,71                 | 7,26  | 0,1704 |        |
|                                 |                                     | Female               | 195      | 50,3  | 7          | 3,6 | 198                 | 50,9  | 9          | 4,5 | 0,78                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29         | 2,14          | -0,010             |               | Algorithm converged.  | -0,049        | 0,029              | 0,79                               |              | Algorithm converged. | 0,30                          | 2,08              | 0,6326        |                    | 1,27         |              | Algorithm converged. | 0,48                 | 3,33  | 0,7996 |        |
|                                 | Age                                 | < 18 years           | 13       | 3,4   | 1          | 7,7 | 17                  | 4,4   | 0          | 0,0 | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |                    | NE                                 |              | Algorithm converged. | NE                            | NE                | NE            | -                  | NE           |              | Algorithm converged. | NE                   | NE    | 0,4333 |        |
|                                 |                                     | >= 18 to <= 64 years | 262      | 67,5  | 7          | 2,7 | 269                 | 69,2  | 13         | 4,8 | 0,54                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21         | 1,38          | -0,022             |               | Algorithm converged.  | -0,054        | 0,011              | 0,55                               |              | Algorithm converged. | 0,22                          | 1,36              | 0,1983        |                    | 1,81         |              | Algorithm converged. | 0,73                 | 4,46  | 0,2548 |        |
|                                 |                                     | >= 65 to <= 74 years | 85       | 21,9  | 2          | 2,4 | 78                  | 20,1  | 3          | 3,8 | 0,60                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10         | 3,70          | -0,015             |               | Algorithm converged.  | -0,068        | 0,039              | 0,61                               |              | Algorithm converged. | 0,10                          | 3,57              | 0,5848        |                    | 1,63         |              | Algorithm converged. | 0,28                 | 9,53  | 0,6709 |        |
|                                 |                                     | >= 75 years          | 28       | 7,2   | 1          | 3,6 | 25                  | 6,4   | 2          | 8,0 | 0,43                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 5,01          | -0,044             |               | Algorithm converged.  | -0,171        | 0,082              | 0,45                               |              | Algorithm converged. | 0,04                          | 4,63              | 0,4992        |                    | 2,24         |              | Algorithm converged. | 0,22                 | 23,23 | 0,5966 |        |
|                                 | Composite symptom score at baseline | <= 14                | 188      | 48,5  | 7          | 3,7 | 201                 | 51,7  | 8          | 4,0 | 0,93                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33         | 2,63          | -0,003             |               | Algorithm converged.  | -0,041        | 0,036              | 0,94                               |              | Algorithm converged. | 0,35                          | 2,53              | 0,8955        | 0,2314             | 1,07         |              | Algorithm converged. | 0,40                 | 2,89  | 1,0000 |        |
|                                 |                                     | >= 15                | 200      | 51,5  | 4          | 2,0 | 188                 | 48,3  | 10         | 5,3 | 0,36                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11         | 1,18          | -0,033             |               | Algorithm converged.  | -0,071        | 0,004              | 0,38                               |              | Algorithm converged. | 0,12                          | 1,18              | 0,0933        |                    | 2,66         |              | Algorithm converged. | 0,85                 | 8,34  | 0,1032 |        |
|                                 | Geographic region                   | Asia                 | 159      | 41,0  | 2          | 1,3 | 152                 | 39,1  | 6          | 3,9 | 0,31                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 1,56          | -0,027             |               | Algorithm converged.  | -0,062        | 0,009              | 0,32                               |              | Algorithm converged. | 0,07                          | 1,55              | 0,1573        | -                  | 3,14         |              | Algorithm converged. | 0,64                 | 15,31 | 0,1656 |        |
|                                 |                                     | Rest of the world    | 229      | 59,0  | 9          | 3,9 | 237                 | 60,9  | 12         | 5,1 | 0,77                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32         | 1,86          | -0,011             |               | Algorithm converged.  | -0,049        | 0,026              | 0,78                               |              | Algorithm converged. | 0,33                          | 1,81              | 0,5568        |                    | 1,29         |              | Algorithm converged. | 0,55                 | 3,00  | 0,6572 |        |
|                                 | Body weight                         | < 80 kg              | 239      | 61,6  | 6          | 2,5 | 233                 | 59,9  | 9          | 3,9 | 0,64                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22         | 1,83          | -0,014             |               | Algorithm converged.  | -0,045        | 0,018              | 0,65                               |              | Algorithm converged. | 0,24                          | 1,80              | 0,4064        | 0,8828             | 1,54         |              | Algorithm converged. | 0,56                 | 4,25  | 0,4421 |        |
|                                 |                                     | >= 80 kg             | 149      | 38,4  | 5          | 3,4 | 156                 | 40,1  | 9          | 5,8 | 0,57                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 1,73          | -0,024             |               | Algorithm converged.  | -0,071        | 0,022              | 0,58                               |              | Algorithm converged. | 0,20                          | 1,70              | 0,3209        |                    | 1,72         |              | Algorithm converged. | 0,59                 | 5,01  | 0,4147 |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Param | Name                                     | Level               | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |                      |               |              |                      |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      | Fisher exact Test    |              |              |         |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |                      |                      |              |              | Relative Risk                      |                               |               |                      |                      |              |              |         |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   |                      | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 28       | 7,2  | 0          | 0,0 | 35                  | 9,0  | 1          | 2,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |                                    |                               | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |         |
|       |  | A/H3                | 182      | 46,9 | 6          | 3,3 | 190                 | 48,8 | 9          | 4,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24         | 1,97                     | -0,014        | Algorithm converged. | -0,054        | 0,025        | 0,70                 | Algorithm converged. | 0,25         | 1,92         | 0,4830                             |                               |               | 1,44                 | Algorithm converged. | 0,52         | 3,96         | 0,6010  |
|       |  | B                   | 167      | 43,0 | 5          | 3,0 | 149                 | 38,3 | 7          | 4,7 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 2,02                     | -0,017        | Algorithm converged. | -0,060        | 0,026        | 0,64                 | Algorithm converged. | 0,21         | 1,97         | 0,4330                             |                               |               | 1,57                 | Algorithm converged. | 0,51         | 4,84         | 0,5586  |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 1          | 6,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |                                    |                               | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |         |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 210      | 54,1 | 6          | 2,9 | 225                 | 57,8 | 10         | 4,4 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23         | 1,77                     | -0,016        | Algorithm converged. | -0,051        | 0,019        | 0,64                 | Algorithm converged. | 0,24         | 1,74         | 0,3839                             |                               |               | 1,56                 | Algorithm converged. | 0,58         | 4,21         | 0,4504  |
|       |  | B                   | 167      | 43,0 | 5          | 3,0 | 149                 | 38,3 | 7          | 4,7 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 2,02                     | -0,017        | Algorithm converged. | -0,060        | 0,026        | 0,64                 | Algorithm converged. | 0,21         | 1,97         | 0,4330                             |                               |               | 1,57                 | Algorithm converged. | 0,51         | 4,84         | 0,5586  |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 1          | 6,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |                                    |                               | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |         |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 178      | 45,9 | 3          | 1,7 | 156                 | 40,1 | 8          | 5,1 | 0,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 1,22                     | -0,034        | Algorithm converged. | -0,074        | 0,005        | 0,33                 | Algorithm converged. | 0,09         | 1,22         | 0,0958                             | 0,2080                        |               | 3,04                 | Algorithm converged. | 0,82         | 11,27        | 0,1221  |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 209      | 53,9 | 8          | 3,8 | 233                 | 59,9 | 10         | 4,3 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34         | 2,29                     | -0,005        | Algorithm converged. | -0,041        | 0,032        | 0,89                 | Algorithm converged. | 0,36         | 2,22         | 0,8055                             |                               |               | 1,12                 | Algorithm converged. | 0,45         | 2,79         | 1,0000  |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               |               | NE                   | NE                   | NE           | NE           |         |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 71       | 18,3 | 1          | 1,4 | 69                  | 17,7 | 4          | 5,8 | 0,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 2,13                     | -0,044        | Algorithm converged. | -0,105        | 0,018        | 0,24                 | Algorithm converged. | 0,03         | 2,12         | 0,2005                             |                               |               | 4,12                 | Algorithm converged. | 0,47         | 35,91        | 0,2054  |
|       |  | No                  | 317      | 81,7 | 10         | 3,2 | 320                 | 82,3 | 14         | 4,4 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31         | 1,63                     | -0,012        | Algorithm converged. | -0,042        | 0,017        | 0,72                 | Algorithm converged. | 0,33         | 1,60         | 0,4209                             |                               |               | 1,39                 | Algorithm converged. | 0,63         | 3,08         | 0,5335  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test    |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Param | Name  | Level  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               | p-value              |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 140      | 36,1 | 3          | 2,1 | 138                 | 35,5 | 7          | 5,1 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 1,62         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,014         | 0,42          | Algorithm converged. | 0,11         | 1,60                               | 0,2048         | -                             | 2,37          | Algorithm converged. | 0,62               | 8,97         | 0,2155       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 112      | 28,9 | 4          | 3,6 | 98                  | 25,2 | 3          | 3,1 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 5,37         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,054         | 1,17          | Algorithm converged. | 0,27         | 5,09                               | 0,8374         |                               | 0,86          | Algorithm converged. | 0,20               | 3,74         | 1,0000       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 85       | 21,9 | 2          | 2,4 | 109                 | 28,0 | 5          | 4,6 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 2,65         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,028         | 0,51          | Algorithm converged. | 0,10         | 2,58                               | 0,4179         |                               | 1,95          | Algorithm converged. | 0,39               | 9,80         | 0,4701       |
|       |   | Missing  | 51       | 13,1 | 2          | 3,9 | 44                  | 11,3 | 3          | 6,8 | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 3,50         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,121       | 0,063         | 0,58          | Algorithm converged. | 0,10         | 3,29                               | 0,5340         |                               | 1,74          | Algorithm converged. | 0,30               | 9,94         | 0,6600       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 91       | 23,5 | 3          | 3,3 | 104                 | 26,7 | 5          | 4,8 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 2,91         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,040         | 0,69          | Algorithm converged. | 0,17         | 2,79                               | 0,5983         | -                             | 1,46          | Algorithm converged. | 0,36               | 5,93         | 0,7259       |
|       |   | No   | 297      | 76,5 | 8          | 2,7 | 285                 | 73,3 | 13         | 4,6 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 1,42         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,049       | 0,012         | 0,59          | Algorithm converged. | 0,25         | 1,40                               | 0,2330         |                               | 1,69          | Algorithm converged. | 0,71               | 4,02         | 0,2696       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79       | 20,4 | 3          | 3,8 | 70                  | 18,0 | 5          | 7,1 | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 2,23         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,107       | 0,040         | 0,53          | Algorithm converged. | 0,13         | 2,14                               | 0,3746         | -                             | 1,88          | Algorithm converged. | 0,47               | 7,59         | 0,4753       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 8,8  | 0          | 0,0 | 33                  | 8,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       |   | Other  | 275      | 70,9 | 8          | 2,9 | 286                 | 73,5 | 13         | 4,5 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 1,54         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,048       | 0,015         | 0,64          | Algorithm converged. | 0,27         | 1,52                               | 0,3119         |                               | 1,56          | Algorithm converged. | 0,66               | 3,71         | 0,3761       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 151      | 38,9 | 4          | 2,6 | 148                 | 38,0 | 3          | 2,0 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 5,98         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,040         | 1,31          | Algorithm converged. | 0,30         | 5,74                               | 0,7230         | -                             | 0,77          | Algorithm converged. | 0,17               | 3,36         | 1,0000       |
|       |   | No   | 237      | 61,1 | 7          | 3,0 | 241                 | 62,0 | 15         | 6,2 | 0,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 1,15         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,005         | 0,47          | Algorithm converged. | 0,20         | 1,14                               | 0,0965         |                               | 2,11          | Algorithm converged. | 0,87               | 5,08         | 0,1251       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 123      | 31,7 | 5          | 4,1 | 128                 | 32,9 | 8          | 6,3 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 2,00         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,033         | 0,65          | Algorithm converged. | 0,22         | 1,93                               | 0,4391         | 0,8988                        | 1,54          | Algorithm converged. | 0,52               | 4,57         | 0,5718       |
|       |   | No   | 265      | 68,3 | 6          | 2,3 | 261                 | 67,1 | 10         | 3,8 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 1,62         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,045       | 0,014         | 0,59          | Algorithm converged. | 0,22         | 1,60                               | 0,3014         |                               | 1,69          | Algorithm converged. | 0,62               | 4,59         | 0,3216       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |       | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | Fisher exact Test |                      |                      |              |         |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |                   |                      |                      |              |         |        |
| Param | Name   | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk     | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 2          | 11,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999,99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,4859  |        |
|       |  | No    | 373      | 96,1 | 11         | 2,9 | 372                 | 95,6 | 16         | 4,3  | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 1,48         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,040        | 0,013        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,32                               | 1,46         | 0,3267         |                               |                   | 1,46                 | Algorithm converged. | 0,69         | 3,10    | 0,3356 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 21       | 5,4  | 1          | 4,8 | 29                  | 7,5  | 1          | 3,4  | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 23,74        | 0,013         | Algorithm converged. | -0,100        | 0,126        | 1,38          | Algorithm converged. | 0,09                               | 20,84        | 0,8157         |                               |                   | 0,72                 | Algorithm converged. | 0,05         | 10,93   | 1,0000 |
|       |  | No    | 367      | 94,6 | 10         | 2,7 | 360                 | 92,5 | 17         | 4,7  | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 1,25         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,047        | 0,008        | 0,58          | Algorithm converged. | 0,27                               | 1,24         | 0,1602         |                               |                   | 1,73                 | Algorithm converged. | 0,80         | 3,73    | 0,1732 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 46       | 11,9 | 1          | 2,2 | 53                  | 13,6 | 4          | 7,5  | 0,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 2,53         | -0,054        | Algorithm converged. | -0,136        | 0,029        | 0,29          | Algorithm converged. | 0,03                               | 2,49         | 0,2577         |                               |                   | 3,47                 | Algorithm converged. | 0,40         | 29,97   | 0,3685 |
|       |  | No    | 342      | 88,1 | 10         | 2,9 | 336                 | 86,4 | 14         | 4,2  | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,58         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,040        | 0,015        | 0,70          | Algorithm converged. | 0,32                               | 1,56         | 0,3840         |                               |                   | 1,43                 | Algorithm converged. | 0,64         | 3,16    | 0,4124 |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 113      | 29,1 | 3          | 2,7 | 103                 | 26,5 | 5          | 4,9  | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 2,29         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,073        | 0,029        | 0,55          | Algorithm converged. | 0,13                               | 2,23         | 0,4003         |                               |                   | 1,83                 | Algorithm converged. | 0,45         | 7,46    | 0,4830 |
|       |  | No    | 275      | 70,9 | 8          | 2,9 | 286                 | 73,5 | 13         | 4,5  | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 1,54         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,048        | 0,015        | 0,64          | Algorithm converged. | 0,27                               | 1,52         | 0,3119         |                               |                   | 1,56                 | Algorithm converged. | 0,66         | 3,71    | 0,3761 |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 12       | 3,1  | 1          | 8,3 | 8                   | 2,1  | 1          | 12,5 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 11,91        | -0,042        | Algorithm converged. | -0,319        | 0,236        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,05                               | 9,19         | 0,7620         |                               |                   | 1,50                 | Algorithm converged. | 0,11         | 20,68   | 1,0000 |
|       |  | No    | 376      | 96,9 | 10         | 2,7 | 381                 | 97,9 | 17         | 4,5  | 0,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 1,29         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,044        | 0,008        | 0,60          | Algorithm converged. | 0,28                               | 1,28         | 0,1867         |                               |                   | 1,68                 | Algorithm converged. | 0,78         | 3,62    | 0,2395 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B
ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications
MODEL: Unstratified Analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

Table with columns for Param, Name, Level, and multiple subgroups for (N=388), Oseltamivir (N=389), Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir, and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil. It includes data for High-risk factor - Metabolic disorders, High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40), Death, Sex, Age, and >= 75 years.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |                                   | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test    |              |              |         |
|-------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------|
|       |                                  |                                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |         |
| Param | Name                             | Level                             | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
|       |                                  | B                                 | 167      | 43,0 | 0          | 0,0 | 149                 | 38,3 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.489545665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4715  |
|       |                                  | Miscellaneous                     | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours               | 178      | 45,9 | 0          | 0,0 | 156                 | 40,1 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 23.522119918 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4671  |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours               | 209      | 53,9 | 0          | 0,0 | 233                 | 59,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       |                                  | Missing                           | 1        | 0,3  | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       | Preexisting and worsened symptom | Yes                               | 71       | 18,3 | 0          | 0,0 | 69                  | 17,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       |                                  | No                                | 317      | 81,7 | 0          | 0,0 | 320                 | 82,3 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000  |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake | 140      | 36,1 | 0          | 0,0 | 138                 | 35,5 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 19.524133691 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4964  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |       | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |                    |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test    |              |              |         |
|-------|--|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |         |
| Param | Name   | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 1          | 5,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000  |
|       |  | No    | 373      | 96,1 | 0          | 0,0 | 372                 | 95,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 21       | 5,4  | 0          | 0,0 | 29                  | 7,5  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       |  | No    | 367      | 94,6 | 0          | 0,0 | 360                 | 92,5 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | >                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4952  |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 46       | 11,9 | 0          | 0,0 | 53                  | 13,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       |  | No    | 342      | 88,1 | 0          | 0,0 | 336                 | 86,4 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | >                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4956  |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 113      | 29,1 | 0          | 0,0 | 103                 | 26,5 | 1          | 1,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4769  |
|       |  | No    | 275      | 70,9 | 0          | 0,0 | 286                 | 73,5 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 12       | 3,1  | 0          | 0,0 | 8                   | 2,1  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|                 |   |                      | (N=388)  |       |            |     | Oseltamivir (N=389) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |                      |              |               |               |                      |              |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                    |                      | Fisher exact Test |              |        |
|-----------------|---|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|-------------------|--------------|--------|
| Param           | Name  | Level                | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      |              | Relative Risk |               |                      |              |              | Relative Risk  |                                    |               |                    | p-value              |                   |              |        |
|                 |   |                      | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | Convergence Reason |                      | 95% Lower CL      | 95% Upper CL |        |
|                 |   | No                   | 376      | 96,9  | 0          | 0,0 | 381                 | 97,9  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                                    |               | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 1,0000 |
|                 | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 51       | 13,1  | 0          | 0,0 | 56                  | 14,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | NE                                 | -             | NE                 | NE                   | NE                | NE           | NE     |
|                 |   | No                   | 337      | 86,9  | 0          | 0,0 | 333                 | 85,6  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                                    |               | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 0,4970 |
|                 | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 36       | 9,3   | 0          | 0,0 | 48                  | 12,3  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | NE                                 | -             | NE                 | NE                   | NE                | NE           | NE     |
|                 |   | No                   | 352      | 90,7  | 0          | 0,0 | 341                 | 87,7  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                                    |               | >999,99            | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 0,4921 |
| Hospitalization | All   | n/a                  | 388      | 100,0 | 3          | 0,8 | 389                 | 100,0 | 4          | 1,0 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17         | 3,37                     | -0,003        | Algorithm converged. | -0,016       | 0,011         | 0,75          | Algorithm converged. | 0,17         | 3,34         | 0,7077         |                                    |               | 1,33               | Algorithm converged. | 0,30              | 5,90         | 1,0000 |
|                 | Sex   | Male                 | 193      | 49,7  | 1          | 0,5 | 191                 | 49,1  | 3          | 1,6 | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 3,17                     | -0,011        | Algorithm converged. | -0,031       | 0,010         | 0,33          | Algorithm converged. | 0,03         | 3,14         | 0,3349         |                                    |               | 3,03               | Algorithm converged. | 0,32              | 28,89        | 0,3704 |
|                 |   | Female               | 195      | 50,3  | 2          | 1,0 | 198                 | 50,9  | 1          | 0,5 | 2,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 22,70                    | 0,005         | Algorithm converged. | -0,012       | 0,022         | 2,03          | Algorithm converged. | 0,19         | 22,21        | 0,5617         |                                    |               | 0,49               | Algorithm converged. | 0,05              | 5,39         | 0,6212 |
|                 | Age   | < 18 years           | 13       | 3,4   | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | NE                                 | -             | NE                 | NE                   | NE                | NE           | NE     |
|                 |   | >= 18 to <= 64 years | 262      | 67,5  | 2          | 0,8 | 269                 | 69,2  | 2          | 0,7 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14         | 7,34                     | 0,000         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,015         | 1,03          | Algorithm converged. | 0,15         | 7,24         | 0,9789         |                                    |               | 0,97               | Algorithm converged. | 0,14              | 6,86         | 1,0000 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      | Fisher exact Test    |              |         |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk |              |                                    |                               |               |                      |                      |              |         |        |
| Param | Name                                     | Level                                    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 1          | 6,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 1,0000                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000  |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 210      | 54,1 | 1          | 0,5 | 225                 | 57,8 | 2          | 0,9 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 5,93         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,020        | 0,011        | 0,54          | Algorithm converged. | 0,05          | 5,86         | 0,6092                             |                               | -             | 1,87                 | Algorithm converged. | 0,17         | 20,43   | 1,0000 |
|       |  | B  | 167      | 43,0 | 2          | 1,2 | 149                 | 38,3 | 1          | 0,7 | 1,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 19,99        | 0,005         | Algorithm converged. | -0,016        | 0,026        | 1,78          | Algorithm converged. | 0,16          | 19,48        | 0,6349                             |                               |               | 0,56                 | Algorithm converged. | 0,05         | 6,12    | 1,0000 |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 1          | 6,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 1,0000                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000  |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 178      | 45,9 | 2          | 1,1 | 156                 | 40,1 | 4          | 2,6 | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 2,39         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,044        | 0,015        | 0,44          | Algorithm converged. | 0,08          | 2,36         | 0,3368                             |                               | -             | 2,28                 | Algorithm converged. | 0,42         | 12,29   | 0,4236 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 209      | 53,9 | 1          | 0,5 | 233                 | 59,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE            | NE           | NE                                 |                               |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE      | 0,4729 |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                      | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 71       | 18,3 | 0          | 0,0 | 69                  | 17,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                      | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 |                               | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | No                                       | 317      | 81,7 | 3          | 0,9 | 320                 | 82,3 | 4          | 1,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 3,40         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,019        | 0,013        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,17          | 3,36         | 0,7141                             |                               |               | 1,32                 | Algorithm converged. | 0,30         | 5,85    | 1,0000 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 140      | 36,1 | 1          | 0,7 | 138                 | 35,5 | 3          | 2,2 | 0,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 3,15         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,043        | 0,013        | 0,33          | Algorithm converged. | 0,03          | 3,12         | 0,3325                             |                               | -             | 3,04                 | Algorithm converged. | 0,32         | 28,90   | 0,3687 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112      | 28,9 | 1          | 0,9 | 98                  | 25,2 | 1          | 1,0 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 14,16        | -0,001        | Algorithm converged. | -0,028        | 0,025        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,06          | 13,80        | 0,9244                             |                               |               | 1,14                 | Algorithm converged. | 0,07         | 18,03   | 1,0000 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 85       | 21,9 | 0          | 0,0 | 109                 | 28,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                      | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |                      |   |              |               |                      |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      | Fisher exact Test    |              |         |        |
|-------|---|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      |                      |              | Relative Risk                      |                               |               |                      |                      |              |         |        |
| Param | Name  | Level  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |   | Missing  | 51       | 13,1 | 1          | 2,0 | 44                  | 11,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE                            |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 91       | 23,5 | 0          | 0,0 | 104                 | 26,7 | 1          | 1,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.148255971 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        | -             | >>999,99             | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |   | No   | 297      | 76,5 | 3          | 1,0 | 285                 | 73,3 | 3          | 1,1 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 4,79                     | 0,000         | Algorithm converged. | -0,017  | 0,016        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,20                 | 4,72         | 0,9595                             |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,21                 | 5,12         | 1,0000  |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79       | 20,4 | 1          | 1,3 | 70                  | 18,0 | 2          | 2,9 | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 4,91                     | -0,016        | Algorithm converged. | -0,062  | 0,030        | 0,44          | Algorithm converged. | 0,04                 | 4,78         | 0,5024                             | -                             | 2,26          | Algorithm converged. | 0,21                 | 24,36        | 0,6008  |        |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 8,8  | 0          | 0,0 | 33                  | 8,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |   | Other  | 275      | 70,9 | 2          | 0,7 | 286                 | 73,5 | 2          | 0,7 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15         | 7,44                     | 0,000         | Algorithm converged. | -0,014  | 0,014        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,15                 | 7,33         | 0,9686                             |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,78         | 1,0000  |        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 151      | 38,9 | 0          | 0,0 | 148                 | 38,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |   | No   | 237      | 61,1 | 3          | 1,3 | 241                 | 62,0 | 4          | 1,7 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17         | 3,43                     | -0,004        | Algorithm converged. | -0,025  | 0,018        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,17                 | 3,37         | 0,7208                             |                               | 1,31          | Algorithm converged. | 0,30                 | 5,80         | 1,0000  |        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 123      | 31,7 | 2          | 1,6 | 128                 | 32,9 | 1          | 0,8 | 2,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 23,45                    | 0,008         | Algorithm converged. | -0,019  | 0,036        | 2,08          | Algorithm converged. | 0,19                 | 22,66        | 0,5474                             | -                             | 0,48          | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,23         | 0,6161  |        |
|       |   | No   | 265      | 68,3 | 1          | 0,4 | 261                 | 67,1 | 3          | 1,1 | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 3,15                     | -0,008        | Algorithm converged. | -0,023  | 0,007        | 0,33          | Algorithm converged. | 0,03                 | 3,14         | 0,3334                             |                               | 3,05          | Algorithm converged. | 0,32                 | 29,09        | 0,3688  |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |       | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | Fisher exact Test |                      |              |              |         |
|-------|--|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|--------------|---------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |                   |                      |              |              |         |
| Param | Name   | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk     | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 1          | 5,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99           | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000  |
|       |  | No    | 373      | 96,1 | 3          | 0,8 | 372                 | 95,6 | 3          | 0,8 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20                     | 4,97         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,013        | 0,013        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,20                               | 4,91         | 0,9974         |                               | 1,00              | Algorithm converged. | 0,20         | 4,94         | 1,0000  |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 21       | 5,4  | 0          | 0,0 | 29                  | 7,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE                | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       |  | No    | 367      | 94,6 | 3          | 0,8 | 360                 | 92,5 | 4          | 1,1 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 3,30         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,017        | 0,011        | 0,74          | Algorithm converged. | 0,17                               | 3,26         | 0,6864         |                               | 1,36              | Algorithm converged. | 0,31         | 6,03         | 0,7228  |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 46       | 11,9 | 0          | 0,0 | 53                  | 13,6 | 2          | 3,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99           | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4974  |
|       |  | No    | 342      | 88,1 | 3          | 0,9 | 336                 | 86,4 | 2          | 0,6 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 8,90         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,010        | 0,016        | 1,47          | Algorithm converged. | 0,25                               | 8,76         | 0,6699         |                               | 0,68              | Algorithm converged. | 0,11         | 4,04         | 1,0000  |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 113      | 29,1 | 1          | 0,9 | 103                 | 26,5 | 2          | 1,9 | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 5,05         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,042        | 0,021        | 0,46          | Algorithm converged. | 0,04                               | 4,95         | 0,5185         | -                             | 2,19              | Algorithm converged. | 0,20         | 23,84        | 0,6065  |
|       |  | No    | 275      | 70,9 | 2          | 0,7 | 286                 | 73,5 | 2          | 0,7 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 7,44         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,014        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,15                               | 7,33         | 0,9686         |                               | 0,96              | Algorithm converged. | 0,14         | 6,78         | 1,0000  |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 12       | 3,1  | 0          | 0,0 | 8                   | 2,1  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE                | NE                   | NE           | NE           | NE      |
|       |  | No    | 376      | 96,9 | 3          | 0,8 | 381                 | 97,9 | 4          | 1,0 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 3,41         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,016        | 0,011        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,17                               | 3,37         | 0,7181         |                               | 1,32              | Algorithm converged. | 0,30         | 5,84         | 1,0000  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Param     | Name  | Level                | (N=388)  |       |            |     | Oseltamivir (N=389) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | Fisher exact Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |                   |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |                   | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 51       | 13,1  | 0          | 0,0 | 56                  | 14,4  | 1          | 1,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999,99           | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 1,0000       |
|           |   | No                   | 337      | 86,9  | 3          | 0,9 | 333                 | 85,6  | 3          | 0,9 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20                     | 4,93         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,014        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,20                               | 4,86         | 0,9883         |                               | 1,01              | Algorithm converged. | 0,21               | 4,98         | 1,0000       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 36       | 9,3   | 1          | 2,8 | 48                  | 12,3  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE                | Algorithm converged. | NE                 | NE           | 0,4286       |
|           |   | No                   | 352      | 90,7  | 2          | 0,6 | 341                 | 87,7  | 4          | 1,2 | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 2,65         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,020        | 0,008        | 0,48          | Algorithm converged. | 0,09                               | 2,63         | 0,4008         |                               | 2,06              | Algorithm converged. | 0,38               | 11,20        | 0,4442       |
| Sinusitis | All   | n/a                  | 388      | 100,0 | 1          | 0,3 | 389                 | 100,0 | 2          | 0,5 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 5,54         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,011        | 0,006        | 0,50          | Algorithm converged. | 0,05                               | 5,51         | 0,5722         |                               | 1,99              | Algorithm converged. | 0,18               | 21,91        | 1,0000       |
|           | Sex   | Male                 | 193      | 49,7  | 0          | 0,0 | 191                 | 49,1  | 1          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999,99           | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,4974       |
|           |   | Female               | 195      | 50,3  | 1          | 0,5 | 198                 | 50,9  | 1          | 0,5 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,35        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,014        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06                               | 16,12        | 0,9914         |                               | 0,98              | Algorithm converged. | 0,06               | 15,63        | 1,0000       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,4   | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE                | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 262      | 67,5  | 1          | 0,4 | 269                 | 69,2  | 2          | 0,7 | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 5,68         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,016        | 0,009        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,05                               | 5,63         | 0,5852         |                               | 1,95              | Algorithm converged. | 0,18               | 21,35        | 1,0000       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 85       | 21,9  | 0          | 0,0 | 78                  | 20,1  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE                | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|           |   | >= 75 years          | 28       | 7,2   | 0          | 0,0 | 25                  | 6,4   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE                | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                                   | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                      | Fisher exact Test    |                    |              |              |
|-------|--|-----------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Param | Name                                     | Level                             | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |                      | p-value              |                    |              |              |
|       |  |                                   | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                                 | 210      | 54,1 | 1          | 0,5 | 225                 | 57,8 | 1          | 0,4 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 17,24        | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,012        | 0,013        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,07         | 17,02                              | 0,9610         | -                             | 0,93                 | Algorithm converged. | 0,06               | 14,83        | 1,0000       |
|       |  | B                                 | 167      | 43,0 | 0          | 0,0 | 149                 | 38,3 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.489545596 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                 | 0,4715       |              |
|       | Miscellaneous                            |                                   | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours               | 178      | 45,9 | 0          | 0,0 | 156                 | 40,1 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE                   | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       |  | > 24 to <= 48 hours               | 209      | 53,9 | 1          | 0,5 | 233                 | 59,9 | 2          | 0,9 | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 6,17         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,019        | 0,011        | 0,56          | Algorithm converged. | 0,05         | 6,10                               | 0,6322         | 1,79                          | Algorithm converged. | 0,16                 | 19,64              | 1,0000       |              |
|       |  | Missing                           | 1        | 0,3  | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                               | 71       | 18,3 | 0          | 0,0 | 69                  | 17,7 | 2          | 2,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.6221572444 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                 | 0,2411       |              |
|       |  | No                                | 317      | 81,7 | 1          | 0,3 | 320                 | 82,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | Algorithm converged. | NE                 | NE           | 0,4976       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake | 140      | 36,1 | 0          | 0,0 | 138                 | 35,5 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE                   | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |      |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test  |                      |              |         |        |
|-------|------|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                    |                      |              |         |        |
| Param | Name | Level  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |      | Dosing within 2-4 hours from food intake       | 112      | 28,9 | 1          | 0,9 | 98                  | 25,2 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.857319567 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE      | 1,0000 |
|       |      | Dosing > 4 hours from food intake              | 85       | 21,9 | 0          | 0,0 | 109                 | 28,0 | 1          | 0,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |      | Missing  | 51       | 13,1 | 0          | 0,0 | 44                  | 11,3 | 1          | 2,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.214071013 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 0,4632 |
|       |      | Vaccination status                             |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              |                                    |                |                               |               |                    |                      |              |         |        |
|       |      | Yes  | 91       | 23,5 | 0          | 0,0 | 104                 | 26,7 | 1          | 1,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 14.148255971 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |      | No   | 297      | 76,5 | 1          | 0,3 | 285                 | 73,3 | 1          | 0,4 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-9) satisfied.      | 0,06         | 15,41                    | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,010       | 0,009         | 0,96          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,27                              | 0,9767         |                               |               | 1,04               | Algorithm converged. | 0,07         | 16,58   | 1,0000 |
|       |      | >= 65 years of age and other high risk factors | 79       | 20,4 | 0          | 0,0 | 70                  | 18,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |      | Only age factor (>= 65 years)                  | 34       | 8,8  | 0          | 0,0 | 33                  | 8,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |       | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |              |              |               |                      |              |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                      |                      | Fisher exact Test |         |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|-------------------|---------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                | Relative Risk                      |               |                      |                      |                   |         |        |
| Param | Name   | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL      | p-value |        |
|       |  | Other | 275      | 70,9 | 1          | 0,4 | 286                 | 73,5 | 2          | 0,7 | 0,52                               | 0,05         | 5,75                     | -0,003        |              |              | 0,52          | Algorithm converged. | -0,015       | 0,009        | 0,52           |                                    |               | 1,92                 | Algorithm converged. | 0,18              | 21,09   | 1,0000 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 151      | 38,9 | 1          | 0,7 | 148                 | 38,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE             |                                    | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE                | NE      | 1,0000 |
|       |  | No    | 237      | 61,1 | 0          | 0,0 | 241                 | 62,0 | 2          | 0,8 | *                                  |              |                          |               |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                                    | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                | 0,4990  |        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 123      | 31,7 | 1          | 0,8 | 128                 | 32,9 | 1          | 0,8 | 1,04                               | 0,06         | 16,82                    | 0,000         |              |              | 1,04          | Algorithm converged. | -0,022       | 0,022        | 1,04           |                                    | -             | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,06              | 15,19   | 1,0000 |
|       |  | No    | 265      | 68,3 | 0          | 0,0 | 261                 | 67,1 | 1          | 0,4 | *                                  |              |                          |               |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                                    | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                | 0,4962  |        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 1          | 5,9 | *                                  |              |                          |               |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999         |                                    | -             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00              | NE      | 1,0000 |
|       |  | No    | 373      | 96,1 | 1          | 0,3 | 372                 | 95,6 | 1          | 0,3 | 1,00                               | 0,06         | 16,00                    | 0,000         |              |              | 1,00          | Algorithm converged. | -0,007       | 0,007        | 1,00           |                                    | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,97             | 1,0000  |        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 21       | 5,4  | 0          | 0,0 | 29                  | 7,5  | 1          | 3,4 | *                                  |              |                          |               |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000         |                                    | -             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00              | NE      | 1,0000 |
|       |  | No    | 367      | 94,6 | 1          | 0,3 | 360                 | 92,5 | 1          | 0,3 | 0,98                               | 0,06         | 15,74                    | 0,000         |              |              | 0,98          | Algorithm converged. | -0,008       | 0,008        | 0,98           |                                    | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,24             | 1,0000  |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                      | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |               |              |                      |                    |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test    |              |              |         |        |    |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------|--------|----|
| Param | Name                                     | Level                | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |                      |                    |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |         |        |    |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |        |    |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 262      | 67,5 | 0          | 0,0 | 269                 | 69,2 | 1          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | NE      | 1,0000 |    |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 85       | 21,9 | 0          | 0,0 | 78                  | 20,1 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE     | NE |
|       |  | >= 75 years          | 28       | 7,2  | 0          | 0,0 | 25                  | 6,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE     | NE |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 188      | 48,5 | 0          | 0,0 | 201                 | 51,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE     |    |
|       |  | >= 15                | 200      | 51,5 | 0          | 0,0 | 188                 | 48,3 | 1          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | NE                                 | 1,0000         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | NE      | 0,4845 |    |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 159      | 41,0 | 0          | 0,0 | 152                 | 39,1 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE     |    |
|       |  | Rest of the world    | 229      | 59,0 | 0          | 0,0 | 237                 | 60,9 | 1          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | NE      | 1,0000 |    |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 239      | 61,6 | 0          | 0,0 | 233                 | 59,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE     |    |
|       |  | >= 80 kg             | 149      | 38,4 | 0          | 0,0 | 156                 | 40,1 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | NE      | 1,0000 |    |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 28       | 7,2  | 0          | 0,0 | 35                  | 9,0  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE     |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |               |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      | Fisher exact Test |              |         |
|-------|---|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|-------------------|--------------|---------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |                   |              |         |
| Param | Name  | Level  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL      | 95% Upper CL | p-value |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 85       | 21,9 | 0          | 0,0 | 109                 | 28,0 | 1          | 0,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 1,0000  |
|       |   | Missing  | 51       | 13,1 | 0          | 0,0 | 44                  | 11,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 91       | 23,5 | 0          | 0,0 | 104                 | 26,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |   | No   | 297      | 76,5 | 0          | 0,0 | 285                 | 73,3 | 1          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 0,4897  |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79       | 20,4 | 0          | 0,0 | 70                  | 18,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 8,8  | 0          | 0,0 | 33                  | 8,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |   | Other  | 275      | 70,9 | 0          | 0,0 | 286                 | 73,5 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 1,0000  |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 151      | 38,9 | 0          | 0,0 | 148                 | 38,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |   | No   | 237      | 61,1 | 0          | 0,0 | 241                 | 62,0 | 1          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 1,0000  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |       | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |                    |   |               |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | Fisher exact Test |                      |                      |              |         |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---|---------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |                    |   | Relative Risk |               |                    | Relative Risk                      |              |                |                               | Fisher exact Test |                      |                      |              |         |        |
| Param | Name   | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk     | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 123      | 31,7 | 0          | 0,0 | 128                 | 32,9 | 1          | 0,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.691269373 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE            | NE            | 0,00               | Algorithm converged.               | 0,00         | NE             | 0,9999                        | -                 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | No    | 265      | 68,3 | 0          | 0,0 | 261                 | 67,1 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE            | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE            | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                 | NE                   | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | No    | 373      | 96,1 | 0          | 0,0 | 372                 | 95,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | NE            | 0,00               | Algorithm converged.               | 0,00         | NE             | 0,9999                        | >999.99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,4993  |        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 21       | 5,4  | 0          | 0,0 | 29                  | 7,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE            | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                 | NE                   | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | No    | 367      | 94,6 | 0          | 0,0 | 360                 | 92,5 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE            | NE            | 0,00               | Algorithm converged.               | 0,00         | NE             | 0,9999                        | >999.99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,4952  |        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 46       | 11,9 | 0          | 0,0 | 53                  | 13,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE            | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                 | NE                   | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | No    | 342      | 88,1 | 0          | 0,0 | 336                 | 86,4 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE           | NE                       | NE            | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE            | NE            | 0,00               | Algorithm converged.               | 0,00         | NE             | 0,9999                        | >999.99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,4956  |        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 113      | 29,1 | 0          | 0,0 | 103                 | 26,5 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE  | NE            | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                 | NE                   | NE                   | NE           | NE      | NE     |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|            |   |        | (N=388)  |       |            |     | Oseltamivir (N=389) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test |                      |                      |              |        |        |
|------------|---|--------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------|--------|
| Param      | Name  | Level  | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               | p-value           |                      |                      |              |        |        |
|            |   |        | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                   | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |        |        |
|            |   | No     | 275      | 70,9  | 0          | 0,0 | 286                 | 73,5  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               |               | >999,99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000 |        |
|            | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 12       | 3,1   | 0          | 0,0 | 8                   | 2,1   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE     |        |
|            |   | No     | 376      | 96,9  | 0          | 0,0 | 381                 | 97,9  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               |               | >999,99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000 |        |
|            | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 51       | 13,1  | 0          | 0,0 | 56                  | 14,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE     |        |
|            |   | No     | 337      | 86,9  | 0          | 0,0 | 333                 | 85,6  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               |               | >999,99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,4970 |        |
|            | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 36       | 9,3   | 0          | 0,0 | 48                  | 12,3  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                | NE                   | NE                   | NE           | NE     |        |
|            |   | No     | 352      | 90,7  | 0          | 0,0 | 341                 | 87,7  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               |               | >999,99           | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,4921 |        |
| Bronchitis | All   | n/a    | 388      | 100,0 | 7          | 1,8 | 389                 | 100,0 | 9          | 2,3 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 2,10         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,025        | 0,015        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,29         | 2,07                               | 0,6180         |                               |               | 1,28              | Algorithm converged. | 0,48                 | 3,41         | 0,8016 |        |
|            | Sex   | Male   | 193      | 49,7  | 3          | 1,6 | 191                 | 49,1  | 4          | 2,1 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 3,34         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,032        | 0,021        | 0,74          | Algorithm converged. | 0,17         | 3,27                               | 0,6937         |                               |               | -                 | 1,35                 | Algorithm converged. | 0,31         | 5,94   | 0,7230 |
|            |   | Female | 195      | 50,3  | 4          | 2,1 | 198                 | 50,9  | 5          | 2,5 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 3,06         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,034        | 0,025        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,22         | 2,98                               | 0,7539         |                               |               | 1,23              | Algorithm converged. | 0,34                 | 4,52         | 1,0000 |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                      | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |                      |               |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test    |              |              |         |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |         |
| Param | Name                                     | Level                | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,4  | 1          | 7,7 | 17                  | 4,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | 0,4333  |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 262      | 67,5 | 4          | 1,5 | 269                 | 69,2 | 6          | 2,2 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 2,44                     | -0,007        | Algorithm converged. | -0,030        | 0,016        | 0,68          | Algorithm converged. | 0,20         | 2,40                               | 0,5534         |                               | 1,46          | Algorithm converged. | 0,42         | 5,12         | 0,7518  |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 85       | 21,9 | 1          | 1,2 | 78                  | 20,1 | 3          | 3,8 | 0,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 2,92                     | -0,027        | Algorithm converged. | -0,075        | 0,022        | 0,31          | Algorithm converged. | 0,03         | 2,88                               | 0,3005         |                               | 3,27          | Algorithm converged. | 0,35         | 30,78        | 0,3499  |
|       |  | >= 75 years          | 28       | 7,2  | 1          | 3,6 | 25                  | 6,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               |                      |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | 1,0000  |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 188      | 48,5 | 5          | 2,7 | 201                 | 51,7 | 6          | 3,0 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27         | 2,96                     | -0,003        | Algorithm converged. | -0,036        | 0,030        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,28         | 2,87                               | 0,8466         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,35         | 3,62         | 1,0000  |
|       |  | >= 15                | 200      | 51,5 | 2          | 1,0 | 188                 | 48,3 | 3          | 1,6 | 0,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10         | 3,77                     | -0,006        | Algorithm converged. | -0,029        | 0,017        | 0,63          | Algorithm converged. | 0,11         | 3,71                               | 0,6065         |                               | 1,60          | Algorithm converged. | 0,27         | 9,44         | 0,6767  |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 159      | 41,0 | 1          | 0,6 | 152                 | 39,1 | 3          | 2,0 | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 3,06                     | -0,013        | Algorithm converged. | -0,039        | 0,012        | 0,32          | Algorithm converged. | 0,03         | 3,03                               | 0,3196         |                               | 3,14          | Algorithm converged. | 0,33         | 29,84        | 0,3616  |
|       |  | Rest of the world    | 229      | 59,0 | 6          | 2,6 | 237                 | 60,9 | 6          | 2,5 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33         | 3,26                     | 0,001         | Algorithm converged. | -0,028        | 0,030        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,34         | 3,16                               | 0,9520         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,32         | 2,95         | 1,0000  |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 239      | 61,6 | 3          | 1,3 | 233                 | 59,9 | 4          | 1,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 3,29                     | -0,005        | Algorithm converged. | -0,026        | 0,017        | 0,73          | Algorithm converged. | 0,17         | 3,23                               | 0,6796         |                               | 1,37          | Algorithm converged. | 0,31         | 6,04         | 0,7214  |
|       |  | >= 80 kg             | 149      | 38,4 | 4          | 2,7 | 156                 | 40,1 | 5          | 3,2 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22         | 3,16                     | -0,005        | Algorithm converged. | -0,043        | 0,033        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,23         | 3,06                               | 0,7886         |                               | 1,19          | Algorithm converged. | 0,33         | 4,36         | 1,0000  |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 28       | 7,2  | 0          | 0,0 | 35                  | 9,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | Fisher exact Test  |                      |              |              |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|--------------|--------|
| Param | Name                                     | Level                                    | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              | Relative Risk |               |                      |              |                                    | Relative Risk  |                               |               |                    | p-value              |              |              |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason |                      | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |
|       |  | A/H3                                     | 182      | 46,9 | 4          | 2,2 | 190                 | 48,8 | 5          | 2,6 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 3,15         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,036       | 0,027         | 0,84          | Algorithm converged. | 0,23         | 3,06                               | 0,7858         |                               |               | 1,20               | Algorithm converged. | 0,33         | 4,39         | 1,0000 |
|       |  | B  | 167      | 43,0 | 3          | 1,8 | 149                 | 38,3 | 4          | 2,7 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 3,01         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,042       | 0,024         | 0,67          | Algorithm converged. | 0,15         | 2,94                               | 0,5949         |                               |               | 1,49               | Algorithm converged. | 0,34         | 6,57         | 0,7108 |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 210      | 54,1 | 4          | 1,9 | 225                 | 57,8 | 5          | 2,2 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 3,23         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,030       | 0,024         | 0,86          | Algorithm converged. | 0,23         | 3,15                               | 0,8164         |                               | -             | 1,17               | Algorithm converged. | 0,32         | 4,29         | 1,0000 |
|       |  | B  | 167      | 43,0 | 3          | 1,8 | 149                 | 38,3 | 4          | 2,7 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 3,01         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,042       | 0,024         | 0,67          | Algorithm converged. | 0,15         | 2,94                               | 0,5949         |                               |               | 1,49               | Algorithm converged. | 0,34         | 6,57         | 0,7108 |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 178      | 45,9 | 1          | 0,6 | 156                 | 40,1 | 4          | 2,6 | 0,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,94         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,047       | 0,007         | 0,22          | Algorithm converged. | 0,02         | 1,94                               | 0,1724         |                               | -             | 4,56               | Algorithm converged. | 0,52         | 40,41        | 0,1890 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 209      | 53,9 | 6          | 2,9 | 233                 | 59,5 | 5          | 2,1 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 4,48         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,037         | 1,34          | Algorithm converged. | 0,41         | 4,32                               | 0,6265         |                               |               | 0,75               | Algorithm converged. | 0,23         | 2,41         | 0,7627 |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 71       | 18,3 | 1          | 1,4 | 69                  | 17,7 | 2          | 2,9 | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 5,40         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,063       | 0,033         | 0,49          | Algorithm converged. | 0,05         | 5,24                               | 0,5519         |                               | -             | 2,06               | Algorithm converged. | 0,19         | 22,18        | 0,6169 |
|       |  | No                                       | 317      | 81,7 | 6          | 1,9 | 320                 | 82,3 | 7          | 2,2 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 2,60         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,025       | 0,019         | 0,87          | Algorithm converged. | 0,29         | 2,55                               | 0,7927         |                               |               | 1,16               | Algorithm converged. | 0,39         | 3,40         | 1,0000 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 140      | 36,1 | 2          | 1,4 | 138                 | 35,5 | 4          | 2,9 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 2,69         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,049       | 0,020         | 0,49          | Algorithm converged. | 0,09         | 2,65                               | 0,4094         |                               | -             | 2,03               | Algorithm converged. | 0,38         | 10,90        | 0,4455 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112      | 28,9 | 2          | 1,8 | 98                  | 25,2 | 2          | 2,0 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 6,31         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,040       | 0,035         | 0,88          | Algorithm converged. | 0,13         | 6,10                               | 0,8927         |                               |               | 1,14               | Algorithm converged. | 0,16         | 7,96         | 1,0000 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 85       | 21,9 | 2          | 2,4 | 109                 | 28,0 | 1          | 0,9 | 2,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 29,19        | 0,014         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,051         | 2,56          | Algorithm converged. | 0,24         | 27,81                              | 0,4387         |                               |               | 0,39               | Algorithm converged. | 0,04         | 4,23         | 0,5824 |
|       |  | Missing                                  | 51       | 13,1 | 1          | 2,0 | 44                  | 11,3 | 2          | 4,5 | 0,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 4,80         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,098       | 0,047         | 0,43          | Algorithm converged. | 0,04         | 4,60                               | 0,4862         |                               |               | 2,32               | Algorithm converged. | 0,22         | 24,71        | 0,5947 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 91       | 23,5 | 3          | 3,3 | 104                 | 26,7 | 1          | 1,0 | 3,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 34,35        | 0,023         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,065         | 3,43          | Algorithm converged. | 0,36         | 32,39                              | 0,2822         |                               | -             | 0,29               | Algorithm converged. | 0,03         | 2,76         | 0,3408 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | Fisher exact Test |               |                      |              |              |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|-------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------|
| Param | Name   | Level  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | p-value           |               |                      |              |              |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |                   | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |
|       |  | No   | 297      | 76,5 | 4          | 1,3 | 285                 | 73,3 | 8          | 2,8 | 0,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 1,59         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,038        | 0,009        | 0,48          | Algorithm converged. | 0,15                               | 1,58         | 0,2261         |                               |                   | 2,08          | Algorithm converged. | 0,63         | 6,85         | 0,2533 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79       | 20,4 | 2          | 2,5 | 70                  | 18,0 | 3          | 4,3 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 3,58         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,076        | 0,041        | 0,59          | Algorithm converged. | 0,10                               | 3,43         | 0,5577         | -                             |                   | 1,69          | Algorithm converged. | 0,29         | 9,84         | 0,6661 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 8,8  | 0          | 0,0 | 33                  | 8,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE     |
|       |  | Other  | 275      | 70,9 | 5          | 1,8 | 286                 | 73,5 | 6          | 2,1 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 2,87         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,026        | 0,020        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,27                               | 2,81         | 0,8114         |                               |                   | 1,15          | Algorithm converged. | 0,36         | 3,74         | 1,0000 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 151      | 38,9 | 3          | 2,0 | 148                 | 38,0 | 2          | 1,4 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 8,98         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,035        | 1,47          | Algorithm converged. | 0,25                               | 8,67         | 0,6704         | -                             |                   | 0,68          | Algorithm converged. | 0,12         | 4,01         | 1,0000 |
|       |  | No   | 237      | 61,1 | 4          | 1,7 | 241                 | 62,0 | 7          | 2,9 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 1,99         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,039        | 0,015        | 0,58          | Algorithm converged. | 0,17                               | 1,96         | 0,3813         |                               |                   | 1,72          | Algorithm converged. | 0,51         | 5,80         | 0,5442 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 123      | 31,7 | 2          | 1,6 | 128                 | 32,9 | 5          | 3,9 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 2,14         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,063        | 0,018        | 0,42          | Algorithm converged. | 0,08                               | 2,11         | 0,2893         | -                             |                   | 2,40          | Algorithm converged. | 0,47         | 12,15        | 0,4472 |
|       |  | No   | 265      | 68,3 | 5          | 1,9 | 261                 | 67,1 | 4          | 1,5 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33                     | 4,65         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,019        | 0,026        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,33                               | 4,53         | 0,7546         |                               |                   | 0,81          | Algorithm converged. | 0,22         | 2,99         | 1,0000 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 3,9  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                | NE            | NE                   | NE           | NE           |        |
|       |  | No   | 373      | 96,1 | 7          | 1,9 | 372                 | 95,6 | 9          | 2,4 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 2,09         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,026        | 0,015        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,29                               | 2,06         | 0,6105         |                               |                   | 1,29          | Algorithm converged. | 0,49         | 3,43         | 0,6250 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 21       | 5,4  | 1          | 4,8 | 29                  | 7,5  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |                   |               |                      |              |              |        |
|       |  | No   | 367      | 94,6 | 6          | 1,6 | 360                 | 92,5 | 9          | 2,5 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23                     | 1,84         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,029        | 0,012        | 0,65          | Algorithm converged. | 0,24                               | 1,82         | 0,4157         |                               |                   | 1,53          | Algorithm converged. | 0,55         | 4,25         | 0,4458 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |       | (N=388)  |       |            |     | Oseltamivir (N=389) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |              |              |               |              |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |              |              | Fisher exact Test |  |
|-----------|---|-------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|------|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|--------------|--------------|-------------------|--|
|           |   |       | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |      | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |              |              | Relative Risk |              |              |                | Relative Risk                      |               |              |              |                   |  |
| Param     | Name  | Level | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %    | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value           |  |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes   | 46       | 11,9  | 1          | 2,2 | 53                  | 13,6  | 1          | 1,9  | 1,16                               |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                                    |               |              |              |                   |  |
|           |   | No    | 342      | 88,1  | 6          | 1,8 | 336                 | 86,4  | 8          | 2,4  | 0,73                               | 0,07         | 19,01                    | 0,003         | -0,053       | 0,059        | 1,15          | 0,07         | 17,91        | 0,9194         | -                                  | 0,87          | 0,06         | 13,49        | 1,0000            |  |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes   | 113      | 29,1  | 2          | 1,8 | 103                 | 26,5  | 3          | 2,9  | 0,60                               | 0,10         | 3,67                     | -0,011        | -0,052       | 0,029        | 0,61          | 0,10         | 3,56         | 0,5811         | -                                  | 1,65          | 0,28         | 9,65         | 0,6711            |  |
|           |   | No    | 275      | 70,9  | 5          | 1,8 | 286                 | 73,5  | 6          | 2,1  | 0,86                               | 0,26         | 2,87                     | -0,003        | -0,026       | 0,020        | 0,87          | 0,27         | 2,81         | 0,8114         |                                    | 1,15          | 0,36         | 3,74         | 1,0000            |  |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes   | 12       | 3,1   | 1          | 8,3 | 8                   | 2,1   | 1          | 12,5 | 0,64                               | 0,03         | 11,91                    | -0,042        | -0,319       | 0,236        | 0,67          | 0,05         | 9,19         | 0,7620         | -                                  | 1,50          | 0,11         | 20,68        | 1,0000            |  |
|           |   | No    | 376      | 96,9  | 6          | 1,6 | 381                 | 97,9  | 8          | 2,1  | 0,76                               | 0,26         | 2,20                     | -0,005        | -0,024       | 0,014        | 0,76          | 0,27         | 2,17         | 0,6080         |                                    | 1,32          | 0,46         | 3,76         | 0,7886            |  |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 51       | 13,1  | 0          | 0,0 | 56                  | 14,4  | 1          | 1,8  | *                                  |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                                    |               |              |              |                   |  |
|           |   | No    | 337      | 86,9  | 7          | 2,1 | 333                 | 85,6  | 8          | 2,4  | 0,86                               | 0,31         | 2,40                     | -0,003        | -0,026       | 0,019        | 0,86          | 0,32         | 2,36         | 0,7762         |                                    | 1,16          | 0,42         | 3,15         | 0,8004            |  |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 36       | 9,3   | 2          | 5,6 | 48                  | 12,3  | 2          | 4,2  | 1,35                               | 0,18         | 10,09                    | 0,014         | -0,080       | 0,108        | 1,33          | 0,20         | 9,02         | 0,7680         | -                                  | 0,75          | 0,11         | 5,07         | 1,0000            |  |
|           |   | No    | 352      | 90,7  | 5          | 1,4 | 341                 | 87,7  | 7          | 2,1  | 0,69                               | 0,22         | 2,19                     | -0,006        | -0,026       | 0,013        | 0,69          | 0,22         | 2,16         | 0,5259         |                                    | 1,45          | 0,46         | 4,51         | 0,5722            |  |
| Pneumonia | All   | n/a   | 388      | 100,0 | 0          | 0,0 | 389                 | 100,0 | 2          | 0,5  | *                                  |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                                    |               |              |              |                   |  |
|           |   |       |          |       |            |     |                     |       |            |      |                                    |              |                          |               |              |              |               |              |              |                |                                    |               |              |              |                   |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                     |                      | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |                    |               |              |                      |                    |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                      | Fisher exact Test  |              |              |         |    |
|-------|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|----------------------|--------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------|----|
| Param | Name                                | Level                | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |                      |                    |              | Relative Risk                      |                |                               |                      |                    |              |              |         |    |
|       |                                     |                      | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |    |
|       | Sex                                 | Male                 | 193      | 49,7 | 0          | 0,0 | 191                 | 49,1 | 1          | 0,5 | *                                  |                    |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,9999                             | -              | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,4974       |         |    |
|       |                                     | Female               | 195      | 50,3 | 0          | 0,0 | 198                 | 50,9 | 1          | 0,5 | *                                  |                    |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,9999                             | -              | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 1,0000       |         |    |
|       | Age                                 | < 18 years           | 13       | 3,4  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE      | NE |
|       |                                     | >= 18 to <= 64 years | 262      | 67,5 | 0          | 0,0 | 269                 | 69,2 | 2          | 0,7 | *                                  |                    |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,9999                             | -              | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,4991       |         |    |
|       |                                     | >= 65 to <= 74 years | 85       | 21,9 | 0          | 0,0 | 78                  | 20,1 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE      |    |
|       |                                     | >= 75 years          | 28       | 7,2  | 0          | 0,0 | 25                  | 6,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE      |    |
|       | Composite symptom score at baseline | <= 14                | 188      | 48,5 | 0          | 0,0 | 201                 | 51,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE      |    |
|       |                                     | >= 15                | 200      | 51,5 | 0          | 0,0 | 188                 | 48,3 | 2          | 1,1 | *                                  |                    |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,9999                             | -              | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,2341       |         |    |
|       | Geographic region                   | Asia                 | 159      | 41,0 | 0          | 0,0 | 152                 | 39,1 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE      |    |
|       |                                     | Rest of the world    | 229      | 59,0 | 0          | 0,0 | 237                 | 60,9 | 2          | 0,8 | *                                  |                    |                          |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,9999                             | -              | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,4991       |         |    |
|       | Body weight                         | < 80 kg              | 239      | 61,6 | 0          | 0,0 | 233                 | 59,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE                 | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                   | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |               | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |                    |   |              |               |                    |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    | Fisher exact Test    |              |         |        |
|-------|--|---------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |               | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |                    |   |              | Relative Risk |                    |                      |              | Relative Risk                      |                               |               |                    |                      |              |         |        |
| Param | Name                                     | Level         | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |  | >= 80 kg      | 149      | 38,4 | 0          | 0,0 | 156                 | 40,1 | 2          | 1,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.664839977 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 0,4986 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm       | 28       | 7,2  | 0          | 0,0 | 35                  | 9,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       |  | A/H3          | 182      | 46,9 | 0          | 0,0 | 190                 | 48,8 | 1          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | B             | 167      | 43,0 | 0          | 0,0 | 149                 | 38,3 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.489545743 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 0,4715 |
|       |  | Miscellaneous | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      | NE     |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A             | 210      | 54,1 | 0          | 0,0 | 225                 | 57,8 | 1          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 1,0000                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |                                  |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      | Fisher exact Test |              |         |
|-------|----------------------------------|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|-------------------|--------------|---------|
|       |                                  |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              | Relative Risk                      |                               |               |                      |                   |              |         |
| Param | Name                             | Level                                    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL      | 95% Upper CL | p-value |
|       |                                  | B  | 167      | 43,0 | 0          | 0,0 | 149                 | 38,3 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.489545743 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 0,4715  |
|       |                                  | Miscellaneous                            | 11       | 2,8  | 0          | 0,0 | 15                  | 3,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       | Time to treatment from flu onset | >= 0 to <= 24 hours                      | 178      | 45,9 | 0          | 0,0 | 156                 | 40,1 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | -             | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |                                  | > 24 to <= 48 hours                      | 209      | 53,9 | 0          | 0,0 | 233                 | 59,9 | 2          | 0,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 0,5003  |
|       |                                  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       | Preexisting and worsened symptom | Yes                                      | 71       | 18,3 | 0          | 0,0 | 69                  | 17,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | -             | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |                                  | No                                       | 317      | 81,7 | 0          | 0,0 | 320                 | 82,3 | 2          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 0,4992  |
|       | Meals before and after dosing    | Dosing < 2 hours from food intake        | 140      | 36,1 | 0          | 0,0 | 138                 | 35,5 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | -             | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |                                  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 112      | 28,9 | 0          | 0,0 | 98                  | 25,2 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |
|       |                                  | Dosing > 4 hours from food intake        | 85       | 21,9 | 0          | 0,0 | 109                 | 28,0 | 2          | 1,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00              | NE           | 0,5051  |
|       |                                  | Missing                                  | 51       | 13,1 | 0          | 0,0 | 44                  | 11,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                | NE           | NE      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |               |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                      | Fisher exact Test    |              |              |         |    |
|-------|---|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------|----|
|       |   |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |                      |                      |              |              |         |    |
| Param | Name  | Level  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |    |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 91       | 23,5 | 0          | 0,0 | 104                 | 26,7 | 2          | 1,9 |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4997  |    |
|       |   | No   | 297      | 76,5 | 0          | 0,0 | 285                 | 73,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | *  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE      |    |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 79       | 20,4 | 0          | 0,0 | 70                  | 18,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -                    | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 8,8  | 0          | 0,0 | 33                  | 8,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE      | NE |
|       | Other   |  | 275      | 70,9 | 0          | 0,0 | 286                 | 73,5 | 2          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 0,4993       |         |    |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 151      | 38,9 | 0          | 0,0 | 148                 | 38,0 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,4950  |    |
|       |   | No   | 237      | 61,1 | 0          | 0,0 | 241                 | 62,0 | 1          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           | 1,0000       |         |    |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 123      | 31,7 | 0          | 0,0 | 128                 | 32,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE                   | NE                   | NE           | NE           | NE      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |       | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |   |              |               |                    |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    | Fisher exact Test    |              |         |        |
|-------|--|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------|--------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    | Relative Risk        |              |                                    |                               |               |                    |                      |              |         |        |
| Param | Name   | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value |        |
|       |  | No    | 265      | 68,3 | 0          | 0,0 | 261                 | 67,1 | 2          | 0,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 0,2457 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 3,9  | 0          | 0,0 | 17                  | 4,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE                                 | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | No    | 373      | 96,1 | 0          | 0,0 | 372                 | 95,6 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 0,2490 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 21       | 5,4  | 0          | 0,0 | 29                  | 7,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE                                 | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE      |        |
|       |  | No    | 367      | 94,6 | 0          | 0,0 | 360                 | 92,5 | 2          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 0,2449 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 46       | 11,9 | 0          | 0,0 | 53                  | 13,6 | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9018613797 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 1,0000 |
|       |  | No    | 342      | 88,1 | 0          | 0,0 | 336                 | 86,4 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        |               | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE      | 0,4956 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Incidences of Influenza-related Complications  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |       | (N=388)  |      |            |     | Oseltamivir (N=389) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |                      | Fisher exact Test |                    |              |              |
|-------|---|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Param | Name  | Level | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | p-value              |                   |                    |              |              |
|       |   |       | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |                      | Relative Risk     | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes   | 113      | 29,1 | 0          | 0,0 | 103                 | 26,5 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE                   | NE                | NE                 | NE           | NE           |
|       |   | No    | 275      | 70,9 | 0          | 0,0 | 286                 | 73,5 | 2          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00              | NE                 | 0,4993       |              |
|       | High-risk factor - Blood disorders            | Yes   | 12       | 3,1  | 0          | 0,0 | 8                   | 2,1  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | -              | NE                            | NE                   | NE                | NE                 | NE           |              |
|       |   | No    | 376      | 96,9 | 0          | 0,0 | 381                 | 97,9 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00              | NE                 | 0,4994       |              |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 51       | 13,1 | 0          | 0,0 | 56                  | 14,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | -              | NE                            | NE                   | NE                | NE                 | NE           |              |
|       |   | No    | 337      | 86,9 | 0          | 0,0 | 333                 | 85,6 | 2          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00              | NE                 | 0,2467       |              |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 36       | 9,3  | 0          | 0,0 | 48                  | 12,3 | 2          | 4,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00              | NE                 | 0,5043       |              |
|       |   | No    | 352      | 90,7 | 0          | 0,0 | 341                 | 87,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | -              | NE                            | NE                   | NE                | NE                 | NE           |              |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 234      | 62,2 | 61         | 26,1  | 226                 | 59,6 | 73         | 32,3 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,11         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,145       | 0,021        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,07         | 0,1427         | 0,6849                        | 1,24     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,65         | 0,1418       |
|       |  | >= 80 kg                                 | 142      | 37,8 | 30         | 21,1  | 153                 | 40,4 | 36         | 23,5 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,51         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,119       | 0,071        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,38         | 0,6213         |                               | 1,11     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,71         | 0,6214       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 7          | 25,9  | 34                  | 9,0  | 10         | 29,4 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 2,61         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,260       | 0,190        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,39                               | 2,01         | 0,7639         | -                             | 1,13     | Algorithm converged. | 0,50               | 2,58         | 0,7648       |
|       |  | A/H3                                     | 177      | 47,1 | 46         | 26,0  | 186                 | 49,1 | 55         | 29,6 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,33         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,128       | 0,056        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,63                               | 1,23         | 0,4476         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,59         | 0,4473       |
|       |  | B  | 161      | 42,8 | 35         | 21,7  | 144                 | 38,0 | 41         | 28,5 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,17         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,165       | 0,030        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,52                               | 1,13         | 0,1763         |                               | 1,31     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,94         | 0,1754       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 3          | 27,3  | 15                  | 4,0  | 3          | 20,0 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 9,38         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,259       | 0,405        | 1,36          | Algorithm converged. | 0,34                               | 5,52         | 0,6638         |                               | 0,73     | Algorithm converged. | 0,18               | 2,97         | 0,6698       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 204      | 54,3 | 53         | 26,0  | 220                 | 58,0 | 65         | 29,5 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,28         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,121       | 0,050        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,20         | 0,4142         | -                             | 1,14     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,55         | 0,4137       |
|       |  | B  | 161      | 42,8 | 35         | 21,7  | 144                 | 38,0 | 41         | 28,5 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,17         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,165       | 0,030        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,52                               | 1,13         | 0,1763         |                               | 1,31     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,94         | 0,1754       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 3          | 27,3  | 15                  | 4,0  | 3          | 20,0 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 9,38         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,259       | 0,405        | 1,36          | Algorithm converged. | 0,34                               | 5,52         | 0,6638         |                               | 0,73     | Algorithm converged. | 0,18               | 2,97         | 0,6698       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 173      | 46,0 | 45         | 26,0  | 152                 | 40,1 | 45         | 29,6 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,36         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,134       | 0,062        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,25         | 0,4700         | 0,6660                        | 1,14     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,62         | 0,4707       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 202      | 53,7 | 45         | 22,3  | 227                 | 59,9 | 64         | 28,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,13         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,141       | 0,023        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,10         | 0,1629         |                               | 1,27     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,76         | 0,1605       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 69       | 18,4 | 13         | 18,8  | 67                  | 17,7 | 25         | 37,3 | 0,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 0,85         | -0,185        | Algorithm converged. | -0,333       | -0,037       | 0,50          | Algorithm converged. | 0,28                               | 0,90         | 0,0209         | 0,0474                        | 1,98     | Algorithm converged. | 1,11               | 3,54         | 0,0168       |
|       |  | No                                       | 307      | 81,6 | 78         | 25,4  | 312                 | 82,3 | 84         | 26,9 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,32         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,054        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,23         | 0,6680         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,38         | 0,6682       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 135      | 35,9 | 28         | 20,7  | 135                 | 35,6 | 36         | 26,7 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,27         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,160       | 0,042        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,20         | 0,2547         | 0,0701                        | 1,29     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,98         | 0,2532       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 35         | 31,8  | 95                  | 25,1 | 27         | 28,4 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,14         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,092       | 0,160        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,70         | 0,5986         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,36         | 0,5984       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 83       | 22,1 | 14         | 16,9 | 106                 | 28,0 | 35         | 33,0 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 0,83         | -0,162        | Algorithm converged. | -0,282       | -0,041       | 0,51          | Algorithm converged. | 0,29                               | 0,88         | 0,0165         |                               | 1,96     | Algorithm converged. | 1,13               | 3,39         | 0,0121       |
|       |   | Missing  | 48       | 12,8 | 14         | 29,2 | 43                  | 11,3 | 11         | 25,6 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 3,02         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,147       | 0,219        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,58                               | 2,24         | 0,7029         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,45               | 1,72         | 0,7036       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 28         | 31,1 | 99                  | 26,1 | 20         | 20,2 | 1,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 3,46         | 0,109         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,233        | 1,54          | Algorithm converged. | 0,94                               | 2,53         | 0,0891         | 0,0055                        | 0,65     | Algorithm converged. | 0,39               | 1,07         | 0,0861       |
|       |   | No   | 286      | 76,1 | 63         | 22,0 | 280                 | 73,9 | 89         | 31,8 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 0,88         | -0,098        | Algorithm converged. | -0,170       | -0,025       | 0,69          | Algorithm converged. | 0,53                               | 0,91         | 0,0096         |                               | 1,44     | Algorithm converged. | 1,09               | 1,90         | 0,0089       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76       | 20,2 | 23         | 30,3 | 69                  | 18,2 | 21         | 30,4 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,02         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,152       | 0,148        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,63         | 0,9821         | 0,5997                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,65         | 0,9822       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 7          | 20,6 | 32                  | 8,4  | 6          | 18,8 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 3,79         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,173       | 0,210        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,41                               | 2,92         | 0,8513         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,34               | 2,42         | 0,8523       |
|       |   | Other  | 266      | 70,7 | 61         | 22,9 | 278                 | 73,4 | 82         | 29,5 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,05         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,139       | 0,008        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,03         | 0,0841         |                               | 1,29     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,71         | 0,0824       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 148      | 39,4 | 40         | 27,0 | 144                 | 38,0 | 38         | 26,4 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,74         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,108        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,50         | 0,9019         | 0,1940                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,43         | 0,9021       |
|       |   | No   | 228      | 60,6 | 51         | 22,4 | 235                 | 62,0 | 71         | 30,2 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,01         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,158       | 0,001        | 0,74          | Algorithm converged. | 0,54                               | 1,01         | 0,0575         |                               | 1,35     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,84         | 0,0557       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 121      | 32,2 | 26         | 21,5 | 125                 | 33,0 | 39         | 31,2 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,07         | -0,097        | Algorithm converged. | -0,206       | 0,012        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,45                               | 1,06         | 0,0882         | 0,2607                        | 1,45     | Algorithm converged. | 0,95               | 2,23         | 0,0848       |
|       |   | No   | 255      | 67,8 | 65         | 25,5 | 254                 | 67,0 | 70         | 27,6 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,33         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,097       | 0,056        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,24         | 0,5972         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,44         | 0,5974       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 4,0  | 6          | 40,0 | 16                  | 4,2  | 2          | 12,5 | 4,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 28,40        | 0,275         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,571        | 3,20          | Algorithm converged. | 0,76                               | 13,46        | 0,1126         |                               | 0,31     | Algorithm converged. | 0,07               | 1,31         | 0,0854       |
|       |   | No   | 361      | 96,0 | 85         | 23,5 | 363                 | 95,8 | 107        | 29,5 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,03         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,123       | 0,005        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,63                               | 1,02         | 0,0719         |                               | 1,25     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,60         | 0,0709       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |  |       | (N=376)  |       |            |      | Oseltamivir (N=379) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |                    |              |              |
|----------|--|-------|----------|-------|------------|------|---------------------|-------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit    | Name   | Level | Patients |       | with Event |      | Patients            |       | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | p-value (cmh) |                      |                    |              |              |
|          |  |       | n        | %     | n          | %    | n                   | %     | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8   | 2          | 11,1 | 28                  | 7,4   | 11         | 39,3 | 0,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 1,01         | -0,282        | Algorithm converged. | -0,514       | -0,050       | 0,28          | Algorithm converged. | 0,07                               | 1,13         | 0,0740         | 0,0596                        | 3,54          | Algorithm converged. | 0,88               | 14,13        | 0,0405       |
|          |  | No    | 358      | 95,2  | 89         | 24,9 | 351                 | 92,6  | 98         | 27,9 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,19         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,095       | 0,034        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,14         | 0,3557         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,44         | 0,3556       |
|          | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 44       | 11,7  | 9          | 20,5 | 51                  | 13,5  | 13         | 25,5 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,97         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,219       | 0,118        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,38                               | 1,70         | 0,5642         | 0,9004                        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,59               | 2,63         | 0,5639       |
|          |  | No    | 332      | 88,3  | 82         | 24,7 | 328                 | 86,5  | 96         | 29,3 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,12         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,113       | 0,022        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,09         | 0,1870         |                               | 1,19          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,52         | 0,1863       |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 110      | 29,3  | 30         | 27,3 | 101                 | 26,6  | 27         | 26,7 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,89         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,115       | 0,125        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,59         | 0,9297         | 0,3125                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,63               | 1,53         | 0,9298       |
|          |  | No    | 266      | 70,7  | 61         | 22,9 | 278                 | 73,4  | 82         | 29,5 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,05         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,139       | 0,008        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,03         | 0,0841         |                               | 1,29          | Algorithm converged. | 0,97               | 1,71         | 0,0824       |
|          | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 12       | 3,2   | 1          | 8,3  | 8                   | 2,1   | 2          | 25,0 | 0,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 3,67         | -0,167        | Algorithm converged. | -0,505       | 0,172        | 0,33          | Algorithm converged. | 0,04                               | 3,09         | 0,3337         | -                             | 3,00          | Algorithm converged. | 0,32               | 27,83        | 0,3189       |
|          |  | No    | 364      | 96,8  | 90         | 24,7 | 371                 | 97,9  | 107        | 28,8 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,12         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,023        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,09         | 0,2089         |                               | 1,17          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,48         | 0,2082       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 49       | 13,0  | 13         | 26,5 | 56                  | 14,8  | 16         | 28,6 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,13         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,192       | 0,151        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,73         | 0,8158         | 0,7411                        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,58               | 2,01         | 0,8164       |
|          |  | No    | 327      | 87,0  | 78         | 23,9 | 323                 | 85,2  | 93         | 28,8 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,10         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,117       | 0,018        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,07         | 0,1539         |                               | 1,21          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,56         | 0,1530       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 34       | 9,0   | 5          | 14,7 | 46                  | 12,1  | 12         | 26,1 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,55         | -0,114        | Algorithm converged. | -0,288       | 0,060        | 0,56          | Algorithm converged. | 0,22                               | 1,45         | 0,2342         | 0,3764                        | 1,77          | Algorithm converged. | 0,69               | 4,56         | 0,2215       |
|          |  | No    | 342      | 91,0  | 86         | 25,1 | 333                 | 87,9  | 97         | 29,1 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,15         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,107       | 0,027        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,11         | 0,2452         |                               | 1,16          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,48         | 0,2449       |
| 24 Hours | All  | n/a   | 376      | 100,0 | 181        | 48,1 | 379                 | 100,0 | 211        | 55,7 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 0,98         | -0,075        | Algorithm converged. | -0,146       | -0,004       | 0,86          | Algorithm converged. | 0,75                               | 0,99         | 0,0391         |                               | 1,16          | Algorithm converged. | 1,01               | 1,33         | 0,0384       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Sex                                      | Male                 | 186      | 49,5 | 90         | 48,4 | 188                 | 49,6 | 108        | 57,4 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,04         | -0,091        | Algorithm converged. | -0,191       | 0,010        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,02         | 0,0810         | 0,7069                        | 1,19     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,44         | 0,0796       |
|       |  | Female               | 190      | 50,5 | 91         | 47,9 | 191                 | 50,4 | 103        | 53,9 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,17         | -0,060        | Algorithm converged. | -0,161       | 0,040        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,08         | 0,2402         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,37         | 0,2396       |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 6          | 46,2 | 17                  | 4,5  | 12         | 70,6 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 1,62         | -0,244        | Algorithm converged. | -0,591       | 0,103        | 0,65          | Algorithm converged. | 0,34                               | 1,27         | 0,2088         | 0,7223                        | 1,53     | Algorithm converged. | 0,79               | 2,97         | 0,1832       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 253      | 67,3 | 122        | 48,2 | 261                 | 68,9 | 148        | 56,7 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,01         | -0,085        | Algorithm converged. | -0,171       | 0,001        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,00         | 0,0556         |                               | 1,18     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,39         | 0,0544       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 83       | 22,1 | 43         | 51,8 | 76                  | 20,1 | 42         | 55,3 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,62         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,190       | 0,121        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,25         | 0,6623         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,43         | 0,6635       |
|       |  | >= 75 years          | 27       | 7,2  | 10         | 37,0 | 25                  | 6,6  | 9          | 36,0 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 3,24         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,252       | 0,272        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,50                               | 2,11         | 0,9382         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,47               | 1,99         | 0,9387       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 183      | 48,7 | 91         | 49,7 | 195                 | 51,5 | 104        | 53,3 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,30         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,137       | 0,065        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,13         | 0,4841         | 0,2847                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,30         | 0,4838       |
|       |  | >= 15                | 193      | 51,3 | 90         | 46,6 | 184                 | 48,5 | 107        | 58,2 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 0,94         | -0,115        | Algorithm converged. | -0,215       | -0,015       | 0,80          | Algorithm converged. | 0,66                               | 0,97         | 0,0260         |                               | 1,25     | Algorithm converged. | 1,03               | 1,51         | 0,0254       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 154      | 41,0 | 83         | 53,9 | 147                 | 38,8 | 93         | 63,3 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,08         | -0,094        | Algorithm converged. | -0,204       | 0,017        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,03         | 0,1002         | 0,8936                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,42         | 0,0997       |
|       |  | Rest of the world    | 222      | 59,0 | 98         | 44,1 | 232                 | 61,2 | 118        | 50,9 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,10         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,159       | 0,024        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,05         | 0,1538         |                               | 1,15     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,40         | 0,1524       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 234      | 62,2 | 118        | 50,4 | 226                 | 59,6 | 135        | 59,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 0,99         | -0,093        | Algorithm converged. | -0,184       | -0,003       | 0,84          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,00         | 0,0457         | 0,7081                        | 1,18     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,40         | 0,0451       |
|       |  | >= 80 kg             | 142      | 37,8 | 63         | 44,4 | 153                 | 40,4 | 76         | 49,7 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,28         | -0,053        | Algorithm converged. | -0,167       | 0,061        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,14         | 0,3634         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,43         | 0,3624       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 15         | 55,6 | 34                  | 9,0  | 19         | 55,9 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,73         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,254       | 0,248        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,63                               | 1,56         | 0,9796         | -                             | 1,01     | Algorithm converged. | 0,64               | 1,58         | 0,9798       |
|       |  | A/H3                 | 177      | 47,1 | 90         | 50,8 | 186                 | 49,1 | 110        | 59,1 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,08         | -0,083        | Algorithm converged. | -0,185       | 0,019        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,04         | 0,1148         |                               | 1,16     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,40         | 0,1129       |
|       |  | B                    | 161      | 42,8 | 71         | 44,1 | 144                 | 38,0 | 78         | 54,2 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,05         | -0,101        | Algorithm converged. | -0,212       | 0,011        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,02         | 0,0795         |                               | 1,23     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,55         | 0,0796       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
MODEL: Unstratified Analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |              |              |                      |                    |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------------|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |              |              |                      |                    | Relative Risk |                                    |                |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |      |      |        |
|       | Miscellaneous                            |  | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 15                  | 4,0  | 4          | 26,7 | 2,29                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,44          | 11,92              |              | 0,188        | Algorithm converged. | -0,182             | 0,558         |                                    | 1,70           | Algorithm converged.          | 0,59          | 4,92               | 0,3240       |              | 0,59          | Algorithm converged. | 0,20 | 1,69 | 0,3293 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 204      | 54,3 | 105        | 51,5 | 220                 | 58,0 | 129        | 58,6 | 0,75                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,51          | 1,10               |              | -0,072       | Algorithm converged. | -0,166             | 0,023         |                                    | 0,88           | Algorithm converged.          | 0,74          | 1,04               | 0,1407       | -            | 1,14          | Algorithm converged. | 0,96 | 1,35 | 0,1387 |
|       |  | B  | 161      | 42,8 | 71         | 44,1 | 144                 | 38,0 | 78         | 54,2 | 0,67                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,42          | 1,05               |              | -0,101       | Algorithm converged. | -0,212             | 0,011         |                                    | 0,81           | Algorithm converged.          | 0,65          | 1,02               | 0,0795       |              | 1,23          | Algorithm converged. | 0,98 | 1,55 | 0,0796 |
|       | Miscellaneous                            |  | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 15                  | 4,0  | 4          | 26,7 | 2,29                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,44          | 11,92              |              | 0,188        | Algorithm converged. | -0,182             | 0,558         |                                    | 1,70           | Algorithm converged.          | 0,59          | 4,92               | 0,3240       |              | 0,59          | Algorithm converged. | 0,20 | 1,69 | 0,3293 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 173      | 46,0 | 88         | 50,9 | 152                 | 40,1 | 86         | 56,6 | 0,79                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,51          | 1,23               |              | -0,057       | Algorithm converged. | -0,166             | 0,051         |                                    | 0,90           | Algorithm converged.          | 0,73          | 1,10               | 0,3020       | 0,6075       | 1,11          | Algorithm converged. | 0,91 | 1,36 | 0,3037 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 202      | 53,7 | 93         | 46,0 | 227                 | 59,3 | 125        | 55,1 | 0,70                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,48          | 1,02               |              | -0,090       | Algorithm converged. | -0,185             | 0,004         |                                    | 0,84           | Algorithm converged.          | 0,69          | 1,01               | 0,0648       |              | 1,20          | Algorithm converged. | 0,99 | 1,45 | 0,0623 |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |   |              | NE            | NE                 |              | NE           |                      | NE                 | NE            |                                    | NE             |                               | NE            | NE                 | NE           |              | NE            |                      | NE   | NE   | NE     |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 69       | 18,4 | 27         | 39,1 | 67                  | 17,7 | 33         | 49,3 | 0,66                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,34          | 1,31               |              | -0,101       | Algorithm converged. | -0,267             | 0,065         |                                    | 0,79           | Algorithm converged.          | 0,54          | 1,16               | 0,2374       | 0,6259       | 1,26          | Algorithm converged. | 0,86 | 1,84 | 0,2363 |
|       |  | No                                       | 307      | 81,6 | 154        | 50,2 | 312                 | 82,3 | 178        | 57,1 | 0,76                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,55          | 1,04               |              | -0,069       | Algorithm converged. | -0,147             | 0,010         |                                    | 0,88           | Algorithm converged.          | 0,76          | 1,02               | 0,0869       |              | 1,14          | Algorithm converged. | 0,98 | 1,32 | 0,0860 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 135      | 35,9 | 62         | 45,9 | 135                 | 35,6 | 67         | 49,6 | 0,86                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,53          | 1,39               |              | -0,037       | Algorithm converged. | -0,156             | 0,082         |                                    | 0,93           | Algorithm converged.          | 0,72          | 1,19               | 0,5428       | 0,0592       | 1,08          | Algorithm converged. | 0,84 | 1,39 | 0,5432 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 60         | 54,5 | 95                  | 25,1 | 53         | 55,8 | 0,95                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,55          | 1,65               |              | -0,012       | Algorithm converged. | -0,149             | 0,124         |                                    | 0,98           | Algorithm converged.          | 0,76          | 1,25               | 0,8581       |              | 1,02          | Algorithm converged. | 0,80 | 1,31 | 0,8586 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 83       | 22,1 | 34         | 41,0 | 106                 | 28,0 | 68         | 64,2 | 0,39                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,21          | 0,70               |              | -0,232       | Algorithm converged. | -0,372             | -0,092        |                                    | 0,64           | Algorithm converged.          | 0,48          | 0,86               | 0,0029       |              | 1,57          | Algorithm converged. | 1,17 | 2,10 | 0,0015 |
|       |  | Missing                                  | 48       | 12,8 | 25         | 52,1 | 43                  | 11,3 | 23         | 53,5 | 0,95                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,41          | 2,16               |              | -0,014       | Algorithm converged. | -0,219             | 0,191         |                                    | 0,97           | Algorithm converged.          | 0,66          | 1,44               | 0,8933       |              | 1,03          | Algorithm converged. | 0,70 | 1,52 | 0,8940 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 90       | 23,9 | 52         | 57,8 | 99                  | 26,1 | 46         | 46,5 | 1,58                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,89          | 2,80               |              | 0,113        | Algorithm converged. | -0,029             | 0,255         |                                    | 1,24           | Algorithm converged.          | 0,94          | 1,64               | 0,1211       | 0,0029       | 0,80          | Algorithm converged. | 0,61 | 1,06 | 0,1210 |
|       |  | No                                       | 286      | 76,1 | 129        | 45,1 | 280                 | 73,9 | 165        | 58,9 | 0,57                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |              | 0,41          | 0,80               |              | -0,138       | Algorithm converged. | -0,220             | -0,057        |                                    | 0,77           | Algorithm converged.          | 0,65          | 0,90               | 0,0011       |              | 1,31          | Algorithm converged. | 1,11 | 1,53 | 0,0010 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |                          |               |                    |               |                      |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               |               |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------------------|---------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    |   | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk |                      |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |      |      |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76       | 20,2 | 37         | 48,7 | 69                  | 18,2 | 35         | 50,7 | 0,92                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,77          | -0,020             |               | Algorithm converged. | -0,183        | 0,143              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,69                          | 1,33          | 0,8060             | 0,7154       | 1,04         |               | Algorithm converged. | 0,75 | 1,45 | 0,8068 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 16         | 47,1 | 32                  | 8,4  | 16         | 50,0 | 0,89                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 2,34          | -0,029             |               | Algorithm converged. | -0,271        | 0,212              | 0,94                               |              | Algorithm converged. | 0,57                          | 1,55          | 0,8111             |              | 1,06         |               | Algorithm converged. | 0,65 | 1,75 | 0,8126 |
|       |  | Other  | 266      | 70,7 | 128        | 48,1 | 278                 | 73,4 | 160        | 57,6 | 0,68                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 0,96          | -0,094             |               | Algorithm converged. | -0,178        | -0,011             | 0,84                               |              | Algorithm converged. | 0,71                          | 0,98          | 0,0288             |              | 1,20         |               | Algorithm converged. | 1,02 | 1,40 | 0,0277 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 148      | 39,4 | 72         | 48,6 | 144                 | 38,0 | 75         | 52,1 | 0,87                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,38          | -0,034             |               | Algorithm converged. | -0,149        | 0,080              | 0,93                               |              | Algorithm converged. | 0,74                          | 1,17          | 0,5574             | 0,4012       | 1,07         |               | Algorithm converged. | 0,85 | 1,34 | 0,5580 |
|       |  | No   | 228      | 60,6 | 109        | 47,8 | 235                 | 62,0 | 136        | 57,9 | 0,67                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 0,96          | -0,101             |               | Algorithm converged. | -0,191        | -0,010             | 0,83                               |              | Algorithm converged. | 0,69                          | 0,98          | 0,0314             |              | 1,21         |               | Algorithm converged. | 1,02 | 1,44 | 0,0302 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 121      | 32,2 | 62         | 51,2 | 125                 | 33,0 | 76         | 60,8 | 0,68                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,12          | -0,096             |               | Algorithm converged. | -0,219        | 0,028              | 0,84                               |              | Algorithm converged. | 0,67                          | 1,05          | 0,1338             | 0,7769       | 1,19         |               | Algorithm converged. | 0,95 | 1,48 | 0,1317 |
|       |  | No   | 255      | 67,8 | 119        | 46,7 | 254                 | 67,0 | 135        | 53,1 | 0,77                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,09          | -0,065             |               | Algorithm converged. | -0,152        | 0,022              | 0,88                               |              | Algorithm converged. | 0,74                          | 1,05          | 0,1446             |              | 1,14         |               | Algorithm converged. | 0,96 | 1,36 | 0,1440 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 6          | 40,0 | 16                  | 4,2  | 7          | 43,8 | 0,86                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 3,58          | -0,038             |               | Algorithm converged. | -0,385        | 0,310              | 0,91                               |              | Algorithm converged. | 0,40                          | 2,10          | 0,8329             | 0,8927       | 1,09         |               | Algorithm converged. | 0,48 | 2,51 | 0,8352 |
|       |  | No   | 361      | 96,0 | 175        | 48,5 | 363                 | 95,8 | 204        | 56,2 | 0,73                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 0,98          | -0,077             |               | Algorithm converged. | -0,150        | -0,005             | 0,86                               |              | Algorithm converged. | 0,75                          | 0,99          | 0,0383             |              | 1,16         |               | Algorithm converged. | 1,01 | 1,33 | 0,0377 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 18       | 4,8  | 6          | 33,3 | 28                  | 7,4  | 17         | 60,7 | 0,32                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 1,12          | -0,274             |               | Algorithm converged. | -0,557        | 0,009              | 0,55                               |              | Algorithm converged. | 0,27                          | 1,13          | 0,1017             | 0,1648       | 1,82         |               | Algorithm converged. | 0,89 | 3,73 | 0,0730 |
|       |  | No   | 358      | 95,2 | 175        | 48,9 | 351                 | 92,6 | 194        | 55,3 | 0,77                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,04          | -0,064             |               | Algorithm converged. | -0,137        | 0,010              | 0,88                               |              | Algorithm converged. | 0,77                          | 1,02          | 0,0893             |              | 1,13         |               | Algorithm converged. | 0,98 | 1,30 | 0,0889 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes  | 44       | 11,7 | 22         | 50,0 | 51                  | 13,5 | 24         | 47,1 | 1,12                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,52          | 0,029              |               | Algorithm converged. | -0,172        | 0,231              | 1,06                               |              | Algorithm converged. | 0,70                          | 1,61          | 0,7745             | 0,2990       | 0,94         |               | Algorithm converged. | 0,62 | 1,42 | 0,7760 |
|       |  | No   | 332      | 88,3 | 159        | 47,9 | 328                 | 86,5 | 187        | 57,0 | 0,69                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 0,94          | -0,091             |               | Algorithm converged. | -0,167        | -0,015             | 0,84                               |              | Algorithm converged. | 0,73                          | 0,97          | 0,0196             |              | 1,19         |               | Algorithm converged. | 1,03 | 1,38 | 0,0191 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes                  | 110      | 29,3 | 53         | 48,2 | 101                 | 26,6 | 51         | 50,5 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,56         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,158       | 0,112        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,25         | 0,7369         | 0,4142                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,38         | 0,7977       |
|          |   | No                   | 266      | 70,7 | 128        | 48,1 | 278                 | 73,4 | 160        | 57,6 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 0,96         | -0,094        | Algorithm converged. | -0,178       | -0,011       | 0,84          | Algorithm converged. | 0,71                               | 0,98         | 0,0288         |                               | 1,20     | Algorithm converged. | 1,02               | 1,40         | 0,0277       |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 12       | 3,2  | 4          | 33,3 | 8                   | 2,1  | 2          | 25,0 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 11,09        | 0,083         | Algorithm converged. | -0,318       | 0,485        | 1,33          | Algorithm converged. | 0,32                               | 5,64         | 0,6959         | -                             | 0,75     | Algorithm converged. | 0,18               | 3,17         | 0,6978       |
|          |   | No                   | 364      | 96,8 | 177        | 48,6 | 371                 | 97,9 | 209        | 56,3 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 0,98         | -0,077        | Algorithm converged. | -0,149       | -0,005       | 0,86          | Algorithm converged. | 0,75                               | 0,99         | 0,0373         |                               | 1,16     | Algorithm converged. | 1,01               | 1,33         | 0,0365       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 49       | 13,0 | 22         | 44,9 | 56                  | 14,8 | 31         | 55,4 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,42         | -0,105        | Algorithm converged. | -0,295       | 0,086        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,55                               | 1,20         | 0,2917         | 0,7297                        | 1,23     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,82         | 0,2872       |
|          |   | No                   | 327      | 87,0 | 159        | 48,6 | 323                 | 85,2 | 180        | 55,7 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,02         | -0,071        | Algorithm converged. | -0,148       | 0,006        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,01         | 0,0707         |                               | 1,15     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,33         | 0,0701       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 34       | 9,0  | 13         | 38,2 | 46                  | 12,1 | 23         | 50,0 | 0,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 1,52         | -0,118        | Algorithm converged. | -0,336       | 0,100        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,46                               | 1,28         | 0,3080         | 0,6320                        | 1,31     | Algorithm converged. | 0,78               | 2,19         | 0,2988       |
|          |   | No                   | 342      | 91,0 | 168        | 49,1 | 333                 | 87,9 | 188        | 56,5 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,01         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,148       | 0,002        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,00         | 0,0570         |                               | 1,15     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,33         | 0,0566       |
| 36 Hours | All   | n/a                  | 373      | 99,2 | 195        | 52,3 | 374                 | 98,7 | 198        | 52,9 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,30         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,078       | 0,065        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,13         | 0,8562         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,16         | 0,8562       |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 98         | 53,0 | 188                 | 49,6 | 101        | 53,7 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,46         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,109       | 0,094        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,19         | 0,8845         | 0,9806                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,23         | 0,8847       |
|          |   | Female               | 188      | 50,0 | 97         | 51,6 | 186                 | 49,1 | 97         | 52,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,47         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,107       | 0,096        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,20         | 0,9145         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,23         | 0,9146       |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 7          | 53,8 | 17                  | 4,5  | 8          | 47,1 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 5,58         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,292       | 0,428        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,56                               | 2,33         | 0,7109         | 0,5923                        | 0,87     | Algorithm converged. | 0,43               | 1,78         | 0,7172       |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 252      | 67,0 | 134        | 53,2 | 258                 | 68,1 | 147        | 57,0 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,22         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,124       | 0,048        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,09         | 0,3888         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,25         | 0,3886       |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 45         | 54,9 | 75                  | 19,8 | 35         | 46,7 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,61         | 0,082         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,238        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,61         | 0,3079         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,16         | 0,3055       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 75 years         | 26       | 6,9  | 9          | 34,6 | 24                  | 6,3  | 8          | 33,3 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 3,42         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,250       | 0,276        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,48                               | 2,25         | 0,9239         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,44               | 2,09         | 0,9246       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 182      | 48,4 | 101        | 55,5 | 192                 | 50,7 | 99         | 51,6 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,76         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,140        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,30         | 0,4460         | 0,2114                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,12         | 0,4467       |
|       |  | >= 15               | 191      | 50,8 | 94         | 49,2 | 182                 | 48,0 | 99         | 54,4 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,22         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,153       | 0,049        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,10         | 0,3171         |                               | 1,11     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,34         | 0,3175       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 154      | 41,0 | 89         | 57,8 | 145                 | 38,3 | 89         | 61,4 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,37         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,147       | 0,075        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,13         | 0,5275         | 0,5742                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,28         | 0,5284       |
|       |  | Rest of the world   | 219      | 58,2 | 106        | 48,4 | 229                 | 60,4 | 109        | 47,6 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,50         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,101        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,23         | 0,8649         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,19         | 0,8650       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 233      | 62,0 | 128        | 54,9 | 224                 | 59,1 | 124        | 55,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,42         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,095       | 0,087        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,17         | 0,9278         | 0,8774                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,19         | 0,9279       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 67         | 47,9 | 150                 | 39,6 | 74         | 49,3 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,49         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,130       | 0,100        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,23         | 0,8017         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,31         | 0,8019       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 11         | 40,7 | 34                  | 9,0  | 16         | 47,1 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 2,15         | -0,063        | Algorithm converged. | -0,313       | 0,187        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,49                               | 1,54         | 0,6249         | 0,1313                        | 1,16     | Algorithm converged. | 0,65               | 2,06         | 0,6246       |
|       |  | A/H3                | 176      | 46,8 | 102        | 58,0 | 184                 | 48,5 | 99         | 53,8 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,80         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,144        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,29         | 0,4280         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,12         | 0,4286       |
|       |  | B                   | 159      | 42,3 | 74         | 46,5 | 141                 | 37,2 | 77         | 54,6 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,14         | -0,081        | Algorithm converged. | -0,194       | 0,032        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,07         | 0,1627         |                               | 1,17     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,47         | 0,1637       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 15                  | 4,0  | 6          | 40,0 | 4,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 21,50        | 0,327         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,689        | 1,82          | Algorithm converged. | 0,89                               | 3,73         | 0,1026         |                               | 0,55     | Algorithm converged. | 0,27               | 1,13         | 0,1049       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 203      | 54,0 | 113        | 55,7 | 218                 | 57,5 | 115        | 52,8 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,65         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,124        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,26         | 0,5487         | 0,0776                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,13         | 0,5494       |
|       |  | B                   | 159      | 42,3 | 74         | 46,5 | 141                 | 37,2 | 77         | 54,6 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,14         | -0,081        | Algorithm converged. | -0,194       | 0,032        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,07         | 0,1627         |                               | 1,17     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,47         | 0,1637       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 15                  | 4,0  | 6          | 40,0 | 4,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 21,50        | 0,327         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,689        | 1,82          | Algorithm converged. | 0,89                               | 3,73         | 0,1026         |                               | 0,55     | Algorithm converged. | 0,27               | 1,13         | 0,1049       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 173      | 46,0 | 97         | 56,1 | 150                 | 39,6 | 78         | 52,0 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,83         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,150        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,32         | 0,4660         | 0,2259                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,14         | 0,4648       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | Relative Risk |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 97         | 48,7  | 224                 | 59,1 | 120        | 53,6 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,21         | -0,048        | Algorithm converged. | -0,144       | 0,047        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,10          | 0,3236         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,33         | 0,3220       |
|       |   | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE            | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 30         | 44,8  | 64                  | 16,9 | 31         | 48,4 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,72         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,207       | 0,134        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,33          | 0,6746         | 0,6930                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,56         | 0,6757       |
|       |   | No   | 306      | 81,4 | 165        | 53,9  | 310                 | 81,8 | 167        | 53,9 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,38         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,078       | 0,079        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,16          | 0,9899         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,16         | 0,9900       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 134      | 35,6 | 74         | 55,2  | 134                 | 35,4 | 63         | 47,0 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,25         | 0,082         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,201        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,49          | 0,1808         | 0,0755                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,08         | 0,1797       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 61         | 55,5  | 94                  | 24,8 | 52         | 55,3 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,75         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,135       | 0,138        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,28          | 0,9845         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,28         | 0,9846       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 37         | 45,1  | 104                 | 27,4 | 61         | 58,7 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,04         | -0,135        | Algorithm converged. | -0,279       | 0,008        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,03          | 0,0744         |                               | 1,30     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,73         | 0,0672       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 23         | 48,9  | 42                  | 11,1 | 22         | 52,4 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,00         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,242       | 0,173        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,41          | 0,7453         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,61         | 0,7470       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 49         | 54,4  | 99                  | 26,1 | 55         | 55,6 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,70         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,153       | 0,131        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,27          | 0,8782         | 0,9368                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,32         | 0,8784       |
|       |   | No   | 283      | 75,3 | 146        | 51,6  | 275                 | 72,6 | 143        | 52,0 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,37         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,087       | 0,079        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,16          | 0,9228         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,18         | 0,9229       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 38         | 51,4  | 68                  | 17,9 | 33         | 48,5 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,16         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,136       | 0,193        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,47          | 0,7373         | 0,3518                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,31         | 0,7378       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 16         | 47,1  | 31                  | 8,2  | 10         | 32,3 | 1,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 5,13         | 0,148         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,383        | 1,46          | Algorithm converged. | 0,78                               | 2,72          | 0,2343         |                               | 0,69     | Algorithm converged. | 0,37               | 1,28         | 0,2274       |
|       |   | Other  | 265      | 70,5 | 141        | 53,2  | 275                 | 72,6 | 155        | 56,4 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,24         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,115       | 0,052        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,10          | 0,4619         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,24         | 0,4617       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 79         | 54,1  | 142                 | 37,5 | 73         | 51,4 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,77         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,088       | 0,142        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,31          | 0,6465         | 0,4652                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,18         | 0,6468       |
|       |   | No   | 227      | 60,4 | 116        | 51,1  | 232                 | 61,2 | 125        | 53,9 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,29         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,119       | 0,064        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,13          | 0,5516         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,26         | 0,5517       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |       | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name   | Level | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 120      | 31,9 | 57         | 47,5 | 122                 | 32,2 | 73         | 59,8 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 1,01         | -0,123        | Algorithm converged. | -0,248       | 0,001        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,63                               | 1,01         | 0,0570         | 0,0268        | 1,26                          | Algorithm converged. | 0,99               | 1,60         | 0,0548       |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 138        | 54,5 | 252                 | 66,5 | 125        | 49,6 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 1,73         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,136        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,30         | 0,2671         |               | 0,91                          | Algorithm converged. | 0,77               | 1,08         | 0,2668       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 10         | 66,7 | 16                  | 4,2  | 6          | 37,5 | 3,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 14,57        | 0,292         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,628        | 1,78          | Algorithm converged. | 0,86                               | 3,68         | 0,1207         | 0,0877        | 0,56                          | Algorithm converged. | 0,27               | 1,16         | 0,1101       |
|       |  | No    | 358      | 95,2 | 185        | 51,7 | 358                 | 94,5 | 192        | 53,6 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,24         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,093       | 0,054        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,11         | 0,6004         |               | 1,04                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,19         | 0,6006       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 4          | 22,2 | 28                  | 7,4  | 19         | 67,9 | 0,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 0,53         | -0,456        | Algorithm converged. | -0,715       | -0,198       | 0,33          | Algorithm converged. | 0,13                               | 0,81         | 0,0152         | 0,0017        | 3,05                          | Algorithm converged. | 1,24               | 7,52         | 0,0028       |
|       |  | No    | 355      | 94,4 | 191        | 53,8 | 346                 | 91,3 | 179        | 51,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,46         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,095        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,20         | 0,5835         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,11         | 0,5836       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 22         | 51,2 | 51                  | 13,5 | 27         | 52,9 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 2,10         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,220       | 0,185        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,43         | 0,8637         | 0,9086        | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,70               | 1,53         | 0,8642       |
|       |  | No    | 330      | 87,8 | 173        | 52,4 | 323                 | 85,2 | 171        | 52,9 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,33         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,071        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,15         | 0,8948         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,17         | 0,8948       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 54         | 50,0 | 99                  | 26,1 | 43         | 43,4 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,25         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,201        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,54         | 0,3471         | 0,2378        | 0,87                          | Algorithm converged. | 0,65               | 1,16         | 0,3455       |
|       |  | No    | 265      | 70,5 | 141        | 53,2 | 275                 | 72,6 | 155        | 56,4 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,24         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,115       | 0,052        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,10         | 0,4619         |               | 1,06                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,24         | 0,4617       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 8                   | 2,1  | 5          | 62,5 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 6,92         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,428       | 0,451        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,51                               | 2,05         | 0,9597         | 0,9267        | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,49               | 1,97         | 0,9606       |
|       |  | No    | 362      | 96,3 | 188        | 51,9 | 366                 | 96,6 | 193        | 52,7 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,30         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,065        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,13         | 0,8292         |               | 1,02                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,17         | 0,8293       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 25         | 53,2 | 56                  | 14,8 | 31         | 55,4 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,00         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,215       | 0,171        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,37         | 0,8264         | 0,8673        | 1,04                          | Algorithm converged. | 0,73               | 1,49         | 0,8269       |
|       |  | No    | 326      | 86,7 | 170        | 52,1 | 318                 | 83,9 | 167        | 52,5 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,34         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,15         | 0,9254         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,17         | 0,9255       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 17         | 51,5 | 44                  | 11,6 | 24         | 54,5 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,19         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,256       | 0,195        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,45         | 0,7930         | 0,8271                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,62         | 0,7933       |
|          |   | No                   | 340      | 90,4 | 178        | 52,4 | 330                 | 87,1 | 174        | 52,7 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,33         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,072        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,15         | 0,9227         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,16         | 0,9228       |
| 48 Hours | All   | n/a                  | 374      | 99,5 | 263        | 70,3 | 373                 | 98,4 | 265        | 71,0 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,32         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,058        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09         | 0,8278         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8279       |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 126        | 68,1 | 187                 | 49,3 | 135        | 72,2 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,28         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,134       | 0,052        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,08         | 0,3900         | 0,3153                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,21         | 0,3900       |
|          |   | Female               | 189      | 50,3 | 137        | 72,5 | 186                 | 49,1 | 130        | 69,9 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,78         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,118        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,18         | 0,5794         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,5796       |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 8          | 61,5 | 17                  | 4,5  | 11         | 64,7 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 3,90         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,380       | 0,317        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,55                               | 1,66         | 0,8593         | 0,5627                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,83         | 0,8608       |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 252      | 67,0 | 181        | 71,8 | 257                 | 67,8 | 193        | 75,1 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,25         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,109       | 0,044        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,06         | 0,4038         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,16         | 0,4036       |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 83       | 22,1 | 59         | 71,1 | 75                  | 19,8 | 51         | 68,0 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,28         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,113       | 0,175        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,29         | 0,6748         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,18         | 0,6748       |
|          |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 15         | 57,7 | 24                  | 6,3  | 10         | 41,7 | 1,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 5,88         | 0,160         | Algorithm converged. | -0,114       | 0,434        | 1,38          | Algorithm converged. | 0,78                               | 2,46         | 0,2686         |                               | 0,72     | Algorithm converged. | 0,41               | 1,29         | 0,2623       |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 183      | 48,7 | 128        | 69,9 | 191                 | 50,4 | 136        | 71,2 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,47         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,080        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,12         | 0,7895         | 0,8733                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,16         | 0,7897       |
|          |   | >= 15                | 191      | 50,8 | 135        | 70,7 | 182                 | 48,0 | 129        | 70,9 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,55         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,090        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,14         | 0,9664         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,14         | 0,9664       |
|          | Geographic region                             | Asia                 | 154      | 41,0 | 117        | 76,0 | 144                 | 38,0 | 109        | 75,7 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,73         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,094       | 0,100        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,14         | 0,9551         | 0,7479                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,13         | 0,9551       |
|          |   | Rest of the world    | 220      | 58,5 | 146        | 66,4 | 229                 | 60,4 | 156        | 68,1 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,37         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,104       | 0,069        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,11         | 0,6916         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,17         | 0,6917       |
|          | Body weight                                   | < 80 kg              | 234      | 62,2 | 166        | 70,9 | 223                 | 58,8 | 156        | 70,0 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,57         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,094        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,14         | 0,8176         | 0,5233                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8177       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |               |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 97         | 69,3  | 150                 | 39,6 | 109        | 72,7 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,41         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,071        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,11         | 0,5271         |                               |          | 1,05          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,22         | 0,5266        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 18         | 66,7  | 34                  | 9,0  | 23         | 67,6 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,80         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,247       | 0,228        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,40         | 0,9355         | 0,4835                        |          | 1,01          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,45         | 0,9360        |
|       |  | A/H3                                     | 176      | 46,8 | 131        | 74,4  | 184                 | 48,5 | 131        | 71,2 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,88         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,124        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,19         | 0,4902         |                               |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,09         | 0,4911        |
|       |  | B  | 160      | 42,6 | 106        | 66,3  | 140                 | 36,9 | 102        | 72,9 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,20         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,170       | 0,038        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,06         | 0,2137         |                               |          | 1,10          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,28         | 0,2164        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 8          | 72,7  | 15                  | 4,0  | 9          | 60,0 | 1,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 9,55         | 0,127         | Algorithm converged. | -0,234       | 0,489        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,70                               | 2,10         | 0,4924         |                               |          | 0,83          | Algorithm converged. | 0,48         | 1,43         | 0,5087        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 203      | 54,0 | 149        | 73,4  | 218                 | 57,5 | 154        | 70,6 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,76         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,113        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5286         | 0,3057                        |          | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,08         | 0,5296        |
|       |  | B  | 160      | 42,6 | 106        | 66,3  | 140                 | 36,9 | 102        | 72,9 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,20         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,170       | 0,038        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,06         | 0,2137         |                               |          | 1,10          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,28         | 0,2164        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 8          | 72,7  | 15                  | 4,0  | 9          | 60,0 | 1,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 9,55         | 0,127         | Algorithm converged. | -0,234       | 0,489        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,70                               | 2,10         | 0,4924         |                               |          | 0,83          | Algorithm converged. | 0,48         | 1,43         | 0,5087        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 173      | 46,0 | 124        | 71,7  | 150                 | 39,6 | 102        | 68,0 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,92         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,064       | 0,137        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,22         | 0,4746         | 0,2510                        |          | 0,95          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,10         | 0,4729        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 200      | 53,2 | 138        | 69,0  | 223                 | 58,8 | 163        | 73,1 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,25         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,128       | 0,046        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,07         | 0,3558         |                               |          | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,20         | 0,3540        |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 40         | 59,7  | 64                  | 16,9 | 43         | 67,2 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 1,48         | -0,075        | Algorithm converged. | -0,239       | 0,090        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,15         | 0,3747         | 0,3627                        |          | 1,13          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,46         | 0,3759        |
|       |  | No                                       | 307      | 81,6 | 223        | 72,6  | 309                 | 81,5 | 222        | 71,8 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,48         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,063       | 0,079        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,12         | 0,8259         |                               |          | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,09         | 0,8260        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 135      | 35,9 | 95         | 70,4  | 134                 | 35,4 | 97         | 72,4 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,54         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,128       | 0,088        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,13         | 0,7144         | 0,7252                        |          | 1,03          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,20         | 0,7148        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 78         | 70,9  | 94                  | 24,8 | 67         | 71,3 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,80         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,128       | 0,121        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,19         | 0,9540         |                               |          | 1,01          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,20         | 0,9541        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 82       | 21,8 | 62         | 75,6  | 103                 | 27,2 | 73         | 70,9 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,46         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,080       | 0,175        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,27         | 0,4674         |                               |          | 0,94          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,12         | 0,4724        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 28         | 59,6 | 42                  | 11,1 | 28         | 66,7 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 1,75         | -0,071        | Algorithm converged. | -0,271       | 0,129        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,23         | 0,4883         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,54         | 0,4917        |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 66         | 73,3 | 99                  | 26,1 | 63         | 63,6 | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,92         | 0,097         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,229        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,40         | 0,1522         | 0,0714                        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,05         | 0,1537        |
|       |  | No   | 284      | 75,5 | 197        | 69,4 | 274                 | 72,3 | 202        | 73,7 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,17         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,118       | 0,031        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,04         | 0,2544         |                               | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,18         | 0,2548        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 75       | 19,9 | 50         | 66,7 | 68                  | 17,9 | 44         | 64,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,18         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,136       | 0,175        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,31         | 0,8054         | 0,3063                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,23         | 0,8058        |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 24         | 70,6 | 31                  | 8,2  | 17         | 54,8 | 1,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 5,49         | 0,157         | Algorithm converged. | -0,075       | 0,390        | 1,29          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,89         | 0,2001         |                               | 0,78          | Algorithm converged. | 0,53         | 1,14         | 0,1922        |
|       |  | Other  | 265      | 70,5 | 189        | 71,3 | 274                 | 72,3 | 204        | 74,5 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,25         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,106       | 0,044        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,06         | 0,4142         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,16         | 0,4138        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 147      | 39,1 | 99         | 67,3 | 142                 | 37,5 | 106        | 74,6 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,17         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,177       | 0,031        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,05         | 0,1724         | 0,1166                        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,29         | 0,1725        |
|       |  | No   | 227      | 60,4 | 164        | 72,2 | 231                 | 60,9 | 159        | 68,8 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,76         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,118        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,18         | 0,4229         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,07         | 0,4233        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 120      | 31,9 | 86         | 71,7 | 121                 | 31,9 | 89         | 73,6 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,60         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,131       | 0,094        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,14         | 0,7427         | 0,8093                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,20         | 0,7431        |
|       |  | No   | 254      | 67,6 | 177        | 69,7 | 252                 | 66,5 | 176        | 69,8 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,45         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,078        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9695         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,12         | 0,9695        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 11         | 73,3 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 2,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 9,70         | 0,171         | Algorithm converged. | -0,160       | 0,501        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,77                               | 2,21         | 0,3258         | 0,2886                        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,45         | 1,30         | 0,3284        |
|       |  | No   | 359      | 95,5 | 252        | 70,2 | 357                 | 94,2 | 256        | 71,7 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,28         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,051        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,08         | 0,6556         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,12         | 0,6558        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 18       | 4,8  | 11         | 61,1 | 28                  | 7,4  | 21         | 75,0 | 0,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,88         | -0,139        | Algorithm converged. | -0,415       | 0,138        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,53                               | 1,25         | 0,3462         | 0,3325                        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,88         | 0,3230        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|----------|---|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|          |   |        | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |   | No     | 356      | 94,7 | 252        | 70,8 | 345                 | 91,0 | 244        | 70,7 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,39         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,068        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,10         | 0,9856         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,10         | 0,9856       |
|          | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 31         | 72,1 | 51                  | 13,5 | 36         | 70,6 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,64         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,168       | 0,198        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,32         | 0,8721         | 0,8001                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,76               | 1,27         | 0,8731       |
|          |   | No     | 331      | 88,0 | 232        | 70,1 | 322                 | 85,0 | 229        | 71,1 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,33         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,080       | 0,060        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,09         | 0,7732         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,12         | 0,7734       |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 109      | 29,0 | 74         | 67,9 | 99                  | 26,1 | 61         | 61,6 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,33         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,193        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,35         | 0,3470         | 0,2240                        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,74               | 1,11         | 0,3449       |
|          |   | No     | 265      | 70,5 | 189        | 71,3 | 274                 | 72,3 | 204        | 74,5 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,25         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,106       | 0,044        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,06         | 0,4142         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,16         | 0,4138       |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 8                   | 2,1  | 4          | 50,0 | 2,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 18,16        | 0,227         | Algorithm converged. | -0,208       | 0,662        | 1,45          | Algorithm converged. | 0,67                               | 3,18         | 0,3475         | 0,2919                        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,31               | 1,50         | 0,3237       |
|          |   | No     | 363      | 96,5 | 255        | 70,2 | 365                 | 96,3 | 261        | 71,5 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,30         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,053        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,08         | 0,7086         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,12         | 0,7087       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 47       | 12,5 | 31         | 66,0 | 56                  | 14,8 | 41         | 73,2 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,65         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,251       | 0,106        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,17         | 0,4303         | 0,4394                        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,44         | 0,4261       |
|          |   | No     | 327      | 87,0 | 232        | 70,9 | 317                 | 83,6 | 224        | 70,7 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,42         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,073        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,9365         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9365       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 24         | 72,7 | 44                  | 11,6 | 33         | 75,0 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 2,48         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,221       | 0,176        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,27         | 0,8231         | 0,8658                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,35         | 0,8231       |
|          |   | No     | 341      | 90,7 | 239        | 70,1 | 329                 | 86,8 | 232        | 70,5 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,36         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,065        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9034         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,9034       |
| 60 Hours | All   | n/a    | 372      | 98,9 | 232        | 62,4 | 372                 | 98,2 | 235        | 63,2 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,30         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,078       | 0,061        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,10         | 0,8200         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8201       |
|          | Sex   | Male   | 185      | 49,2 | 111        | 60,0 | 186                 | 49,1 | 123        | 66,1 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,17         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,159       | 0,037        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,06         | 0,2225         | 0,1343                        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,29         | 0,2219       |
|          |   | Female | 187      | 49,7 | 121        | 64,7 | 186                 | 49,1 | 112        | 60,2 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,84         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,143        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,26         | 0,3712         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,09         | 0,3711       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 9          | 69,2 | 17                  | 4,5  | 6          | 35,3 | 4,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 19,27        | 0,339         | Algorithm converged. | 0,001        | 0,678        | 1,96          | Algorithm converged. | 0,94                               | 4,11         | 0,0738         | 0,2141                        | 0,51     | Algorithm converged. | 0,24               | 1,07         | 0,0701       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 160        | 63,7 | 257                 | 67,8 | 173        | 67,3 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,23         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,118       | 0,047        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,07         | 0,3979         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,20         | 0,3977       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 50         | 61,0 | 75                  | 19,8 | 43         | 57,3 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,20         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,117       | 0,190        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,38         | 0,6437         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,22         | 0,6438       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 13         | 50,0 | 23                  | 6,1  | 13         | 56,5 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 2,37         | -0,065        | Algorithm converged. | -0,344       | 0,214        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,52                               | 1,50         | 0,6475         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,91         | 0,6514       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 182      | 48,4 | 114        | 62,6 | 191                 | 50,4 | 121        | 63,4 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,48         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,091        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,16         | 0,8866         | 0,9808                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,18         | 0,8867       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 118        | 62,1 | 181                 | 47,8 | 114        | 63,0 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,47         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,107       | 0,090        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,15         | 0,8613         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,19         | 0,8615       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 154      | 41,0 | 100        | 64,9 | 143                 | 37,7 | 101        | 70,6 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,26         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,163       | 0,049        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,08         | 0,2939         | 0,2902                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,27         | 0,2953       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 132        | 60,6 | 229                 | 60,4 | 134        | 58,5 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,59         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,071       | 0,111        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,21         | 0,6612         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,13         | 0,6616       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 232      | 61,7 | 147        | 63,4 | 222                 | 58,6 | 149        | 67,1 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,25         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,125       | 0,050        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,08         | 0,4010         | 0,3367                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,21         | 0,4016       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 85         | 60,7 | 150                 | 39,6 | 86         | 57,3 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,84         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,147        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,28         | 0,5583         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,14         | 0,5593       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 16         | 59,3 | 34                  | 9,0  | 16         | 47,1 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 4,54         | 0,122         | Algorithm converged. | -0,128       | 0,372        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,78                               | 2,02         | 0,3408         | 0,6945                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,28         | 0,3473       |
|       |  | A/H3                 | 176      | 46,8 | 110        | 62,5 | 184                 | 48,5 | 120        | 65,2 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,37         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,126       | 0,072        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,12         | 0,5920         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,22         | 0,5921       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 98         | 62,0 | 140                 | 36,9 | 90         | 64,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,45         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,132       | 0,087        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,15         | 0,6861         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,23         | 0,6870       |
|       |  | Miscellaneous        | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 8,27         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,279       | 0,448        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,93         | 0,6497         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,51         | 0,6599       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 203      | 54,0 | 126        | 62,1 | 218                 | 57,5 | 136        | 62,4 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,46         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,096       | 0,090        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,15         | 0,9467         | 0,8502                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,17         | 0,9467       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |              |                      |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | CMH Test |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |              |                      |               | Relative Risk      |                                    | CMH Test     |                      |                               |          |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 98         | 62,0  | 140                 | 36,9 | 90         | 64,3 | 0,91                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,45          | -0,023             |              | Algorithm converged. | -0,132        | 0,087              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,81                          | 1,15     | 0,6861        |                    | 1,04         |              | Algorithm converged. | 0,87 | 1,23 | 0,6870 |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 8          | 72,7  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 1,48                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27         | 8,27          | 0,084              |              | Algorithm converged. | -0,279        | 0,448              | 1,13                               |              | Algorithm converged. | 0,66                          | 1,93     | 0,6497        |                    | 0,88         |              | Algorithm converged. | 0,52 | 1,51 | 0,6599 |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 172      | 45,7 | 116        | 67,4  | 149                 | 39,3 | 96         | 64,4 | 1,14                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 1,82          | 0,030              |              | Algorithm converged. | -0,074        | 0,134              | 1,05                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,23     | 0,5712        | 0,2832             | 0,96         |              | Algorithm converged. | 0,82 | 1,12 | 0,5704 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 115        | 57,8  | 223                 | 58,8 | 139        | 62,3 | 0,83                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56         | 1,22          | -0,045             |              | Algorithm converged. | -0,139        | 0,048              | 0,93                               |              | Algorithm converged. | 0,79                          | 1,08     | 0,3434        |                    | 1,08         |              | Algorithm converged. | 0,92 | 1,26 | 0,3418 |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                   | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | NE                            | NE       | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   | NE   |        |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 36         | 53,7  | 64                  | 16,9 | 37         | 57,8 | 0,85                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42         | 1,69          | -0,041             |              | Algorithm converged. | -0,211        | 0,129              | 0,93                               |              | Algorithm converged. | 0,68                          | 1,26     | 0,6383        | 0,6626             | 1,08         |              | Algorithm converged. | 0,79 | 1,46 | 0,6396 |
|       |  | No   | 305      | 81,1 | 196        | 64,3  | 308                 | 81,3 | 198        | 64,3 | 1,00                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 1,39          | 0,000              |              | Algorithm converged. | -0,076        | 0,076              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,12     | 0,9952        |                    | 1,00         |              | Algorithm converged. | 0,89 | 1,13 | 0,9952 |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 84         | 63,2  | 133                 | 35,1 | 89         | 66,9 | 0,85                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51         | 1,40          | -0,038             |              | Algorithm converged. | -0,152        | 0,077              | 0,94                               |              | Algorithm converged. | 0,79                          | 1,13     | 0,5207        | 0,9660             | 1,06         |              | Algorithm converged. | 0,89 | 1,26 | 0,5211 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 72         | 65,5  | 94                  | 24,8 | 63         | 67,0 | 0,93                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 1,67          | -0,016             |              | Algorithm converged. | -0,146        | 0,114              | 0,98                               |              | Algorithm converged. | 0,80                          | 1,19     | 0,8133        |                    | 1,02         |              | Algorithm converged. | 0,84 | 1,25 | 0,8141 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 47         | 57,3  | 103                 | 27,2 | 61         | 59,2 | 0,92                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51         | 1,66          | -0,019             |              | Algorithm converged. | -0,162        | 0,124              | 0,97                               |              | Algorithm converged. | 0,76                          | 1,24     | 0,7944        |                    | 1,03         |              | Algorithm converged. | 0,81 | 1,32 | 0,7944 |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 29         | 61,7  | 42                  | 11,1 | 22         | 52,4 | 1,46                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63         | 3,41          | 0,093              |              | Algorithm converged. | -0,112        | 0,298              | 1,18                               |              | Algorithm converged. | 0,82                          | 1,70     | 0,3803        |                    | 0,85         |              | Algorithm converged. | 0,59 | 1,22 | 0,3775 |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 51         | 56,7  | 98                  | 25,9 | 59         | 60,2 | 0,86                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48         | 1,55          | -0,035             |              | Algorithm converged. | -0,176        | 0,106              | 0,94                               |              | Algorithm converged. | 0,74                          | 1,20     | 0,6238        | 0,6660             | 1,06         |              | Algorithm converged. | 0,83 | 1,35 | 0,6238 |
|       |  | No   | 282      | 75,0 | 181        | 64,2  | 274                 | 72,3 | 176        | 64,2 | 1,00                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 1,41          | 0,000              |              | Algorithm converged. | -0,080        | 0,079              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,88                          | 1,13     | 0,9904        |                    | 1,00         |              | Algorithm converged. | 0,88 | 1,13 | 0,9904 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 41         | 55,4  | 67                  | 17,7 | 37         | 55,2 | 1,01                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 1,96          | 0,002              |              | Algorithm converged. | -0,163        | 0,166              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,75                          | 1,35     | 0,9827        | 0,9288             | 1,00         |              | Algorithm converged. | 0,74 | 1,34 | 0,9828 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 22         | 64,7  | 31                  | 8,2  | 19         | 61,3 | 1,16                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42         | 3,17          | 0,034              |              | Algorithm converged. | -0,201        | 0,269              | 1,06                               |              | Algorithm converged. | 0,73                          | 1,53     | 0,7763        |                    | 0,95         |              | Algorithm converged. | 0,65 | 1,38 | 0,7773 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |               |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Other | 264      | 70,2 | 169        | 64,0 | 274                 | 72,3 | 179        | 65,3 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,34         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,068        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,11         | 0,7501         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,16         | 0,7502        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 94         | 64,4 | 142                 | 37,5 | 85         | 59,9 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,95         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,157        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,29         | 0,4297         | 0,2342                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,11         | 0,4295        |
|       |  | No    | 226      | 60,1 | 138        | 61,1 | 230                 | 60,7 | 150        | 65,2 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,22         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,130       | 0,047        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,08         | 0,3585         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,23         | 0,3582        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 70         | 58,8 | 121                 | 31,9 | 78         | 64,5 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,33         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,179       | 0,066        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,11         | 0,3702         | 0,3477                        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,34         | 0,3700        |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 162        | 64,0 | 251                 | 66,2 | 157        | 62,5 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,53         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,099        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,17         | 0,7301         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,12         | 0,7303        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 9          | 60,0 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 4,87         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,310       | 0,385        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,94         | 0,8324         | 0,7950                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,52         | 1,70         | 0,8352        |
|       |  | No    | 357      | 94,9 | 223        | 62,5 | 356                 | 93,9 | 226        | 63,5 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,30         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,061        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,10         | 0,7783         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,14         | 0,7785        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 6          | 33,3 | 28                  | 7,4  | 20         | 71,4 | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 0,72         | -0,381        | Algorithm converged. | -0,656       | -0,106       | 0,47          | Algorithm converged. | 0,23                               | 0,93         | 0,0314         | 0,0098                        | 2,14          | Algorithm converged. | 1,07         | 4,29         | 0,0119        |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 226        | 63,8 | 344                 | 90,8 | 215        | 62,5 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,44         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,085        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,14         | 0,7134         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,10         | 0,7135        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 20         | 46,5 | 50                  | 13,2 | 32         | 64,0 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 1,12         | -0,175        | Algorithm converged. | -0,375       | 0,025        | 0,73          | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,06         | 0,1015         | 0,0839                        | 1,38          | Algorithm converged. | 0,94         | 2,02         | 0,0921        |
|       |  | No    | 329      | 87,5 | 212        | 64,4 | 322                 | 85,0 | 203        | 63,0 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,46         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,15         | 0,7115         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,10         | 0,7116        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 63         | 58,3 | 98                  | 25,9 | 56         | 57,1 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,83         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,123       | 0,147        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,29         | 0,8629         | 0,7622                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,24         | 0,8632        |
|       |  | No    | 264      | 70,2 | 169        | 64,0 | 274                 | 72,3 | 179        | 65,3 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,34         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,068        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,11         | 0,7501         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,16         | 0,7502        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                                   |                      |                    |              |              |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|--|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit    | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |  |                      |                    |              |              |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 6          | 54,5 | 8                   | 2,1  | 4          | 50,0 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 7,44         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,409       | 0,500        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,45                               | 2,63         | 0,8460         | 0,8220        | 0,92                                       | Algorithm converged. | 0,38               | 2,21         | 0,8488       |
|          |   | No                   | 361      | 96,0 | 226        | 62,6 | 364                 | 96,0 | 231        | 63,5 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,30         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,062        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,10         | 0,8110         |               | 1,01                                       | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8111       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 29         | 61,7 | 56                  | 14,8 | 35         | 62,5 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,15         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,196       | 0,180        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,34         | 0,9338         | 0,9983        | 1,01                                       | Algorithm converged. | 0,75               | 1,37         | 0,9341       |
|          |   | No                   | 325      | 86,4 | 203        | 62,5 | 316                 | 83,4 | 200        | 63,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,33         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,083       | 0,067        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,8279         |               | 1,01                                       | Algorithm converged. | 0,90               | 1,14         | 0,8281       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 22         | 66,7 | 44                  | 11,6 | 23         | 52,3 | 1,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 4,65         | 0,144         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,362        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,85         | 0,1993         | 0,1534        | 0,78                                       | Algorithm converged. | 0,54               | 1,14         | 0,2077       |
|          |   | No                   | 339      | 90,2 | 210        | 61,9 | 328                 | 86,5 | 212        | 64,6 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,22         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,100       | 0,046        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,08         | 0,4716         |               | 1,04                                       | Algorithm converged. | 0,93               | 1,17         | 0,4720       |
| 72 Hours | All   | n/a                  | 372      | 98,9 | 284        | 76,3 | 372                 | 98,2 | 287        | 77,2 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,34         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,069       | 0,053        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,7946         |               | 1,01                                       | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,7947       |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 137        | 74,1 | 186                 | 49,1 | 148        | 79,6 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,19         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,141       | 0,031        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,04         | 0,2093         | 0,1293        | 1,07                                       | Algorithm converged. | 0,96               | 1,20         | 0,2087       |
|          |   | Female               | 187      | 49,7 | 147        | 78,6 | 186                 | 49,1 | 139        | 74,7 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,01         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,125        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,18         | 0,3765         |               | 0,95                                       | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3765       |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 14         | 82,4 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 8,33         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,244       | 0,290        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,41         | 0,8680         | 0,9587        | 0,97                                       | Algorithm converged. | 0,71               | 1,34         | 0,8713       |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 195        | 77,7 | 257                 | 67,8 | 204        | 79,4 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,38         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,055        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,07         | 0,6433         |               | 1,02                                       | Algorithm converged. | 0,93               | 1,12         | 0,6434       |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 62         | 75,6 | 75                  | 19,8 | 55         | 73,3 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,31         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,114       | 0,159        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,24         | 0,7443         |               | 0,97                                       | Algorithm converged. | 0,81               | 1,17         | 0,7445       |
|          |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 16         | 61,5 | 23                  | 6,1  | 14         | 60,9 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 3,25         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,267       | 0,280        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,58         | 0,9618         |               | 0,99                                       | Algorithm converged. | 0,63               | 1,55         | 0,9621       |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 182      | 48,4 | 143        | 78,6 | 191                 | 50,4 | 148        | 77,5 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,74         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,095        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,8003         | 0,5511        | 0,99                                       | Algorithm converged. | 0,89               | 1,10         | 0,8007       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 141        | 74,2  | 181                 | 47,8 | 139        | 76,8 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,40         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,113       | 0,062        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,09         | 0,5627         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,16         | 0,5635       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 154      | 41,0 | 123        | 79,9  | 143                 | 37,7 | 119        | 83,2 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,44         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,055        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,07         | 0,4571         | 0,5465                        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,16         | 0,4589       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 161        | 73,9  | 229                 | 60,4 | 168        | 73,4 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,56         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,087        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,12         | 0,9063         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9064       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 232      | 61,7 | 182        | 78,4  | 222                 | 58,6 | 171        | 77,0 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,69         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,12         | 0,7161         | 0,3552                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,7162       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 102        | 72,9  | 150                 | 39,6 | 116        | 77,3 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,34         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,144       | 0,055        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,08         | 0,3801         |                               | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,21         | 0,3788       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 20         | 74,1  | 34                  | 9,0  | 25         | 73,5 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 3,25         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,217       | 0,228        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,36         | 0,9616         | 0,8949                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,73               | 1,34         | 0,9620       |
|       |  | A/H3                | 176      | 46,8 | 134        | 76,1  | 184                 | 48,5 | 141        | 76,6 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,58         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,093       | 0,083        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,11         | 0,9122         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,13         | 0,9123       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 121        | 76,6  | 140                 | 36,9 | 108        | 77,1 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,66         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,102       | 0,090        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,12         | 0,9088         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,14         | 0,9090       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 13         | 92,9 | 0,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,42         | -0,110        | Algorithm converged. | -0,375       | 0,154        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,21         | 0,4298         |                               | 1,13          | Algorithm converged. | 0,83               | 1,55         | 0,4088       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 203      | 54,0 | 154        | 75,9  | 218                 | 57,5 | 166        | 76,1 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,54         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,079        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,11         | 0,9455         | 0,7387                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,9456       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 121        | 76,6  | 140                 | 36,9 | 108        | 77,1 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,66         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,102       | 0,090        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,12         | 0,9088         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,14         | 0,9090       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 13         | 92,9 | 0,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,42         | -0,110        | Algorithm converged. | -0,375       | 0,154        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,21         | 0,4298         |                               | 1,13          | Algorithm converged. | 0,83               | 1,55         | 0,4088       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 172      | 45,7 | 135        | 78,5  | 149                 | 39,3 | 115        | 77,2 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,83         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,078       | 0,104        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,14         | 0,7789         | 0,5126                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7787       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 199      | 52,9 | 148        | 74,4  | 223                 | 58,8 | 172        | 77,1 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,34         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,110       | 0,054        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,07         | 0,5104         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,16         | 0,5093       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 53         | 79,1 | 64                  | 16,9 | 51         | 79,7 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 2,25         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,144       | 0,133        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,18         | 0,9343         | 0,9658        | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,20         | 0,9345       |
|       |   | No   | 305      | 81,1 | 231        | 75,7 | 308                 | 81,3 | 236        | 76,6 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,38         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,059        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,08         | 0,7968         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,11         | 0,7970       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 105        | 78,9 | 133                 | 35,1 | 106        | 79,7 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,73         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,090        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,12         | 0,8797         | 0,5048        | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,14         | 0,8799       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 77         | 70,0 | 94                  | 24,8 | 72         | 76,6 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,34         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,187       | 0,055        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,08         | 0,2868         |               | 1,09                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,29         | 0,2912       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 65         | 79,3 | 103                 | 27,2 | 78         | 75,7 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,46         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,156        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,22         | 0,5649         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,12         | 0,5690       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 37         | 78,7 | 42                  | 11,1 | 31         | 73,8 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 3,50         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,128       | 0,226        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,35         | 0,5886         |               | 0,94                          | Algorithm converged. | 0,74               | 1,18         | 0,5878       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 64         | 71,1 | 98                  | 25,9 | 73         | 74,5 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,60         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,161       | 0,094        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,14         | 0,6040         | 0,6504        | 1,05                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,25         | 0,6037       |
|       |   | No   | 282      | 75,0 | 220        | 78,0 | 274                 | 72,3 | 214        | 78,1 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,49         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,068        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,09         | 0,9800         |               | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9800       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 51         | 68,9 | 67                  | 17,7 | 49         | 73,1 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,69         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,192       | 0,107        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,16         | 0,5811         | 0,3267        | 1,06                          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,31         | 0,5834       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 27         | 79,4 | 31                  | 8,2  | 20         | 64,5 | 2,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 6,44         | 0,149         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,365        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,68         | 0,1921         |               | 0,81                          | Algorithm converged. | 0,59               | 1,11         | 0,1835       |
|       |   | Other  | 264      | 70,2 | 206        | 78,0 | 274                 | 72,3 | 218        | 79,6 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,38         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,054        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,6641         |               | 1,02                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,11         | 0,6641       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 111        | 76,0 | 142                 | 37,5 | 114        | 80,3 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,37         | -0,043        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,053        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,07         | 0,3826         | 0,3780        | 1,06                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,19         | 0,3834       |
|       |   | No   | 226      | 60,1 | 173        | 76,5 | 230                 | 60,7 | 173        | 75,2 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,65         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,092        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,7397         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,09         | 0,7400       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 90         | 75,6 | 121                 | 31,9 | 93         | 76,9 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,69         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,120       | 0,095        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,13         | 0,8230         | 0,9250        | 1,02                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,17         | 0,8233       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | CMH Test             |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |               |                      |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 194        | 76,7 | 251                 | 66,2 | 194        | 77,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64         | 1,46                     | -0,006        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,067        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09         | 0,8706         |                               |               | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,11         | 0,8707        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 11         | 73,3 | 16                  | 4,2  | 10         | 62,5 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36         | 7,60                     | 0,108         | Algorithm converged. | -0,218        | 0,434        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,91         | 0,5200         | 0,4797                        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,52                 | 1,39         | 0,5259       |               |
|       |  | No    | 357      | 94,9 | 273        | 76,5 | 356                 | 93,9 | 277        | 77,8 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 1,31                     | -0,013        | Algorithm converged. | -0,075        | 0,048        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,06         | 0,6705         |                               |               | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,6707        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 11         | 61,1 | 28                  | 7,4  | 24         | 85,7 | 0,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06         | 1,08                     | -0,246        | Algorithm converged. | -0,506        | 0,014        | 0,71          | Algorithm converged. | 0,48                               | 1,06         | 0,0960         | 0,0591                        | 1,40          | Algorithm converged. | 0,94                 | 2,09         | 0,0590       |               |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 273        | 77,1 | 344                 | 90,8 | 263        | 76,5 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73         | 1,48                     | 0,007         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,069        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8352         |                               |               | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,91         | 1,08         | 0,8353        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 33         | 76,7 | 50                  | 13,2 | 42         | 84,0 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22         | 1,77                     | -0,073        | Algorithm converged. | -0,235        | 0,090        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,12         | 0,3858         | 0,4041                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,34         | 0,3798       |               |
|       |  | No    | 329      | 87,5 | 251        | 76,3 | 322                 | 85,0 | 245        | 76,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 1,45                     | 0,002         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,067        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9511         |                               |               | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9511        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 78         | 72,2 | 98                  | 25,9 | 69         | 70,4 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 2,00                     | 0,018         | Algorithm converged. | -0,106        | 0,142        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,22         | 0,7740         | 0,6507                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,16         | 0,7742       |               |
|       |  | No    | 264      | 70,2 | 206        | 78,0 | 274                 | 72,3 | 218        | 79,6 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 1,38                     | -0,015        | Algorithm converged. | -0,084        | 0,054        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,6641         |                               |               | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,93         | 1,11         | 0,6641        |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 8                   | 2,1  | 5          | 62,5 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16         | 6,92                     | 0,011         | Algorithm converged. | -0,428        | 0,451        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,51                               | 2,05         | 0,9597         | 0,9384                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,49                 | 1,97         | 0,9606       |               |
|       |  | No    | 361      | 96,0 | 277        | 76,7 | 364                 | 96,0 | 282        | 77,5 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68         | 1,36                     | -0,007        | Algorithm converged. | -0,069        | 0,054        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,8123         |                               |               | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09         | 0,8124        |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 32         | 68,1 | 56                  | 14,8 | 47         | 83,9 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16         | 1,05                     | -0,158        | Algorithm converged. | -0,323        | 0,006        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,02         | 0,0706         | 0,0527                        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,98                 | 1,55         | 0,0594       |               |
|       |  | No    | 325      | 86,4 | 252        | 77,5 | 316                 | 83,4 | 240        | 75,9 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 1,58                     | 0,016         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,081        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6342         |                               |               | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,90         | 1,07         | 0,6342        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
| Visit    | Name  | Level                | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 26         | 78,8 | 44                  | 11,6 | 31         | 70,5 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 4,48         | 0,083         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,277        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,45         | 0,4006         | 0,3324                        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,16         | 0,4123        |
|          |   | No                   | 339      | 90,2 | 258        | 76,1 | 328                 | 86,5 | 256        | 78,0 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,29         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,083       | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,06         | 0,5506         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,11         | 0,5511        |
| 84 Hours | All   | n/a                  | 372      | 98,9 | 272        | 73,1 | 372                 | 98,2 | 249        | 66,9 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 1,84         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,128        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,20         | 0,0664         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,01         | 0,0659        |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 133        | 71,9 | 186                 | 49,1 | 128        | 68,8 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,81         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,124        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,19         | 0,5170         | 0,3519                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,09         | 0,5173        |
|          |   | Female               | 187      | 49,7 | 139        | 74,3 | 186                 | 49,1 | 121        | 65,1 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 2,43         | 0,093         | Algorithm converged. | 0,000        | 0,186        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,31         | 0,0527         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,00         | 0,0515        |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 9          | 52,9 | 4,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 29,06        | 0,317         | Algorithm converged. | 0,009        | 0,625        | 1,60          | Algorithm converged. | 0,96                               | 2,65         | 0,0685         | 0,4664                        | 0,63          | Algorithm converged. | 0,38         | 1,04         | 0,0730        |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 188        | 74,9 | 257                 | 67,8 | 179        | 69,6 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 1,92         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,130        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,20         | 0,1868         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,04         | 0,1868        |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 56         | 68,3 | 75                  | 19,8 | 48         | 64,0 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,35         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,105       | 0,191        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,34         | 0,5715         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,17         | 0,5712        |
|          |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 17         | 65,4 | 23                  | 6,1  | 13         | 56,5 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 4,61         | 0,089         | Algorithm converged. | -0,184       | 0,362        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,82         | 0,5300         |                               | 0,86          | Algorithm converged. | 0,55         | 1,36         | 0,5294        |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 182      | 48,4 | 139        | 76,4 | 191                 | 50,4 | 134        | 70,2 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,18         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,152        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,23         | 0,1755         | 0,9013                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,04         | 0,1761        |
|          |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 133        | 70,0 | 181                 | 47,8 | 115        | 63,5 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,07         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,160        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,27         | 0,1884         |                               | 0,91          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,05         | 0,1868        |
|          | Geographic region                             | Asia                 | 154      | 41,0 | 121        | 78,6 | 143                 | 37,7 | 108        | 75,5 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,04         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,126        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,18         | 0,5336         | 0,4051                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,09         | 0,5330        |
|          |   | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 151        | 69,3 | 229                 | 60,4 | 141        | 61,6 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 2,08         | 0,077         | Algorithm converged. | -0,011       | 0,165        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,29         | 0,0879         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,02         | 0,0879        |
|          | Body weight                                   | < 80 kg              | 232      | 61,7 | 168        | 72,4 | 222                 | 58,6 | 155        | 69,8 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,70         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,109        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5426         | 0,1811                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,08         | 0,5424        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 104        | 74,3  | 150                 | 39,6 | 94         | 62,7 | 1,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,04                     | 2,85         | 0,116         | Algorithm converged. | 0,010        | 0,222        | 1,19          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,39         | 0,0341         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,72               | 0,99         | 0,0339       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn                                  | 27       | 7,2  | 23         | 85,2  | 34                  | 9,0  | 19         | 55,9 | 4,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,29                     | 15,99        | 0,293         | Algorithm converged. | 0,079        | 0,507        | 1,52          | Algorithm converged. | 1,09                               | 2,14         | 0,0144         | 0,1006                        | 0,66     | Algorithm converged. | 0,47               | 0,92         | 0,0149       |
|       |  | A/H3                                     | 176      | 46,8 | 122        | 69,3  | 184                 | 48,5 | 126        | 68,5 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,63         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,104        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,16         | 0,8633         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,13         | 0,8636       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 118        | 74,7  | 140                 | 36,9 | 96         | 68,6 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,24         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,164        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,26         | 0,2461         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,06         | 0,2426       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 3,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 21,73        | 0,247         | Algorithm converged. | -0,098       | 0,592        | 1,43          | Algorithm converged. | 0,84                               | 2,44         | 0,1863         |                               | 0,70     | Algorithm converged. | 0,41               | 1,19         | 0,1983       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 203      | 54,0 | 145        | 71,4  | 218                 | 57,5 | 145        | 66,5 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 1,91         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,137        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,22         | 0,2758         | 0,5759                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,06         | 0,2770       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 118        | 74,7  | 140                 | 36,9 | 96         | 68,6 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,24         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,164        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,26         | 0,2461         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,06         | 0,2426       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 3,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 21,73        | 0,247         | Algorithm converged. | -0,098       | 0,592        | 1,43          | Algorithm converged. | 0,84                               | 2,44         | 0,1863         |                               | 0,70     | Algorithm converged. | 0,41               | 1,19         | 0,1983       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 172      | 45,7 | 132        | 76,7  | 149                 | 39,3 | 102        | 68,5 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 2,49         | 0,083         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,181        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,29         | 0,1010         | 0,5587                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,02         | 0,0962       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 139        | 69,8  | 223                 | 58,8 | 147        | 65,9 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,81         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,128        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,21         | 0,3873         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,08         | 0,3891       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 52         | 77,6  | 64                  | 16,9 | 39         | 60,9 | 2,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,04                     | 4,77         | 0,167         | Algorithm converged. | 0,011        | 0,322        | 1,27          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,61         | 0,0433         | 0,1478                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,62               | 0,99         | 0,0391       |
|       |  | No                                       | 305      | 81,1 | 220        | 72,1  | 308                 | 81,3 | 210        | 68,2 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 1,71         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,112        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,17         | 0,2857         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,05         | 0,2857       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 96         | 72,2  | 133                 | 35,1 | 93         | 69,9 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,90         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,132        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,20         | 0,6852         | 0,9047                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,13         | 0,6856       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 82         | 74,5  | 94                  | 24,8 | 65         | 69,1 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,41         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,178        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,28         | 0,3964         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,10         | 0,3930       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 82       | 21,8 | 57         | 69,5  | 103                 | 27,2 | 66         | 64,1 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,37         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,082       | 0,190        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,33         | 0,4333         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,13         | 0,4379       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |               | CMH Test           |              |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|------|----------------------|------|------|--------|
| Visit | Name   | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               |                      | Relative Risk |                                    |                |                               | p-value (cmh) |               |                    |              |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |                      |      |        |        |      |                      |      |      |        |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 37         | 78,7 | 42                  | 11,1 | 25         | 59,5 | 2,52                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99               | 6,39         | 0,192        |               | Algorithm converged. | 0,003         | 0,381                              | 1,32           |                               |               |               |                    |              | Algorithm converged. | 0,99                 | 1,77 | 0,0591 |        | 0,76 | Algorithm converged. | 0,57 | 1,01 | 0,0505 |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 66         | 73,3 | 98                  | 25,9 | 66         | 67,3 | 1,33                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71               | 2,50         | 0,060        |               | Algorithm converged. | -0,070        | 0,190                              | 1,09           |                               |               |               |                    | 0,9677       | 0,92                 | Algorithm converged. | 0,76 | 1,11   | 0,3712 |      |                      |      |      |        |
|       |  | No   | 282      | 75,0 | 206        | 73,0 | 274                 | 72,3 | 183        | 66,8 | 1,35                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94               | 1,94         | 0,063        |               | Algorithm converged. | -0,013        | 0,139                              | 1,09           |                               |               |               |                    | 0,91         | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,02 | 0,1077 |        |      |                      |      |      |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 52         | 70,3 | 67                  | 17,7 | 41         | 61,2 | 1,50                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74               | 3,02         | 0,091        |               | Algorithm converged. | -0,066        | 0,247                              | 1,15           |                               |               |               |                    | 0,7230       | 0,87                 | Algorithm converged. | 0,68 | 1,11   | 0,2577 |      |                      |      |      |        |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 21         | 61,8 | 31                  | 8,2  | 20         | 64,5 | 0,89                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32               | 2,44         | -0,028       |               | Algorithm converged. | -0,262        | 0,207                              | 0,96           |                               |               |               |                    | 1,04         | Algorithm converged. | 0,72                 | 1,51 | 0,8198 |        |      |                      |      |      |        |
|       |  | Other  | 264      | 70,2 | 199        | 75,4 | 274                 | 72,3 | 188        | 68,6 | 1,40                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96               | 2,05         | 0,068        |               | Algorithm converged. | -0,008        | 0,143                              | 1,10           |                               |               |               |                    | 0,91         | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,01 | 0,0811 |        |      |                      |      |      |        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 109        | 74,7 | 142                 | 37,5 | 96         | 67,6 | 1,41                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85               | 2,36         | 0,071        |               | Algorithm converged. | -0,034        | 0,175                              | 1,10           |                               |               |               |                    | 0,8512       | 0,91                 | Algorithm converged. | 0,78 | 1,05   | 0,1873 |      |                      |      |      |        |
|       |  | No   | 226      | 60,1 | 163        | 72,1 | 230                 | 60,7 | 153        | 66,5 | 1,30                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87               | 1,94         | 0,056        |               | Algorithm converged. | -0,028        | 0,141                              | 1,08           |                               |               |               |                    | 0,92         | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,04 | 0,1952 |        |      |                      |      |      |        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 87         | 73,1 | 121                 | 31,9 | 76         | 62,8 | 1,61                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93               | 2,78         | 0,103        |               | Algorithm converged. | -0,014        | 0,220                              | 1,16           |                               |               |               |                    | 0,3801       | 0,86                 | Algorithm converged. | 0,72 | 1,02   | 0,0881 |      |                      |      |      |        |
|       |  | No   | 253      | 67,3 | 185        | 73,1 | 251                 | 66,2 | 173        | 68,9 | 1,23                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83               | 1,80         | 0,042        |               | Algorithm converged. | -0,037        | 0,121                              | 1,06           |                               |               |               |                    | 0,94         | Algorithm converged. | 0,84                 | 1,05 | 0,2993 |        |      |                      |      |      |        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 10         | 66,7 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 1,56                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36               | 6,69         | 0,104        |               | Algorithm converged. | -0,236        | 0,445                              | 1,19           |                               |               |               |                    | 0,7688       | 0,84                 | Algorithm converged. | 0,48 | 1,48   | 0,5583 |      |                      |      |      |        |
|       |  | No   | 357      | 94,9 | 262        | 73,4 | 356                 | 93,9 | 240        | 67,4 | 1,33                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97               | 1,84         | 0,060        |               | Algorithm converged. | -0,007        | 0,127                              | 1,09           |                               |               |               |                    | 0,92         | Algorithm converged. | 0,83                 | 1,01 | 0,0808 |        |      |                      |      |      |        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 18       | 4,8  | 9          | 50,0 | 28                  | 7,4  | 21         | 75,0 | 0,33                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09               | 1,17         | -0,250       |               | Algorithm converged. | -0,531        | 0,031                              | 0,67           |                               |               |               |                    | 0,0281       | 1,50                 | Algorithm converged. | 0,90 | 2,50   | 0,0857 |      |                      |      |      |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |   |        | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |  | CMH Test      |                      |                    |              |              |
|----------|---|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit    | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |  | p-value (cmh) |                      |                    |              |              |
|          |   |        | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) |               | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |   | No     | 354      | 94,1 | 263        | 74,3 | 344                 | 90,8 | 228        | 66,3 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,06         | 2,04                     | 0,080         | Algorithm converged. | 0,013         | 0,148        | 1,12          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,24         | 0,0213         |  | 0,89          | Algorithm converged. | 0,81               | 0,98         | 0,0206       |
|          | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 32         | 74,4 | 50                  | 13,2 | 30         | 60,0 | 1,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80         | 4,71                     | 0,144         | Algorithm converged. | -0,044        | 0,332        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,65         | 0,1403         | 0,3447                                     | 0,81          | Algorithm converged. | 0,61               | 1,07         | 0,1435       |
|          |   | No     | 329      | 87,5 | 240        | 72,9 | 322                 | 85,0 | 219        | 68,0 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90         | 1,78                     | 0,049         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,119        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,19         | 0,1684         |  | 0,93          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,03         | 0,1677       |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 108      | 28,7 | 73         | 67,6 | 98                  | 25,9 | 61         | 62,2 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 2,25                     | 0,053         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,184        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,33         | 0,4240         | 0,9205                                     | 0,92          | Algorithm converged. | 0,75               | 1,13         | 0,4226       |
|          |   | No     | 264      | 70,2 | 199        | 75,4 | 274                 | 72,3 | 188        | 68,6 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96         | 2,05                     | 0,068         | Algorithm converged. | -0,008        | 0,143        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,22         | 0,0811         |  | 0,91          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,01         | 0,0811       |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 6          | 54,5 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 0,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05         | 2,93                     | -0,205        | Algorithm converged. | -0,625        | 0,216        | 0,73          | Algorithm converged. | 0,37                               | 1,42         | 0,3527         | 0,2371                                     | 1,37          | Algorithm converged. | 0,70               | 2,69         | 0,3744       |
|          |   | No     | 361      | 96,0 | 266        | 73,7 | 364                 | 96,0 | 243        | 66,8 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01         | 1,92                     | 0,069         | Algorithm converged. | 0,003         | 0,136        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,21         | 0,0420         |  | 0,91          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,00         | 0,0416       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 47       | 12,5 | 36         | 76,6 | 56                  | 14,8 | 42         | 75,0 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44         | 2,70                     | 0,016         | Algorithm converged. | -0,150        | 0,182        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,27         | 0,8504         | 0,5066                                     | 0,98          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,22         | 0,8515       |
|          |   | No     | 325      | 86,4 | 236        | 72,6 | 316                 | 83,4 | 207        | 65,5 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00         | 1,95                     | 0,071         | Algorithm converged. | 0,000         | 0,142        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,23         | 0,0526         |  | 0,90          | Algorithm converged. | 0,81               | 1,00         | 0,0516       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 27         | 61,4 | 1,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 5,35                     | 0,144         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,349        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,67         | 0,1738         | 0,4010                                     | 0,81          | Algorithm converged. | 0,60               | 1,10         | 0,1848       |
|          |   | No     | 339      | 90,2 | 247        | 72,9 | 328                 | 86,5 | 222        | 67,7 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92         | 1,79                     | 0,052         | Algorithm converged. | -0,018        | 0,121        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,19         | 0,1447         |  | 0,93          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,03         | 0,1436       |
| 96 Hours | All   | n/a    | 372      | 98,9 | 292        | 78,5 | 372                 | 98,2 | 291        | 78,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 1,44                     | 0,003         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,062        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9291         |  | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,9291       |
|          | Sex   | Male   | 185      | 49,2 | 140        | 75,7 | 186                 | 49,1 | 146        | 78,5 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 1,38                     | -0,028        | Algorithm converged. | -0,114        | 0,057        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,08         | 0,5186         | 0,3096                                     | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,16         | 0,5189       |
|          |   | Female | 187      | 49,7 | 152        | 81,3 | 186                 | 49,1 | 145        | 78,0 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 2,04                     | 0,033         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,115        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,16         | 0,4257         |  | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,4258       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,04         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,285       | 0,213        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,28         | 0,7768         | 0,7838                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,39         | 0,7763       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 197        | 78,5 | 257                 | 67,8 | 204        | 79,4 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,45         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,080       | 0,062        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,08         | 0,8055         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8056       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 66         | 80,5 | 75                  | 19,8 | 59         | 78,7 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,43         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,108       | 0,145        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,20         | 0,7777         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,15         | 0,7779       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 18         | 69,2 | 23                  | 6,1  | 13         | 56,5 | 1,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 5,59         | 0,127         | Algorithm converged. | -0,142       | 0,396        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,90         | 0,3670         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,53               | 1,27         | 0,3620       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 182      | 48,4 | 147        | 80,8 | 191                 | 50,4 | 153        | 80,1 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,74         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,087        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,8715         | 0,9246                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,8717       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 145        | 76,3 | 181                 | 47,8 | 138        | 76,2 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,62         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,087        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9869         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9869       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 154      | 41,0 | 130        | 84,4 | 143                 | 37,7 | 119        | 83,2 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,03         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,096        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,12         | 0,7795         | 0,7393                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,09         | 0,7795       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 162        | 74,3 | 229                 | 60,4 | 172        | 75,1 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,47         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,089       | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8464         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8465       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 232      | 61,7 | 183        | 78,9 | 222                 | 58,6 | 179        | 80,6 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,42         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,091       | 0,056        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,07         | 0,6424         | 0,4301                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,12         | 0,6430       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 109        | 77,9 | 150                 | 39,6 | 112        | 74,7 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,05         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,130        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,19         | 0,5231         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,09         | 0,5245       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 23         | 85,2 | 34                  | 9,0  | 27         | 79,4 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 5,74         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,133       | 0,249        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,35         | 0,5540         | 0,6926                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,18         | 0,5634       |
|       |  | A/H3                 | 176      | 46,8 | 137        | 77,8 | 184                 | 48,5 | 140        | 76,1 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,80         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,105        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,15         | 0,6927         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6933       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 123        | 77,8 | 140                 | 36,9 | 114        | 81,4 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,41         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,127       | 0,056        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,07         | 0,4426         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,17         | 0,4453       |
|       |  | Miscellaneous        | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 14                  | 3,7  | 10         | 71,4 | 1,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 12,30        | 0,104         | Algorithm converged. | -0,225       | 0,432        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,77         | 0,5386         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,35         | 0,5541       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 203      | 54,0 | 160        | 78,8 | 218                 | 57,5 | 167        | 76,6 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,80         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,102        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,14         | 0,5855         | 0,5339                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,08         | 0,5864       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 123        | 77,8  | 140                 | 36,9 | 114        | 81,4 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,41         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,127       | 0,056        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,07         | 0,4426         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,17         | 0,4453       |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 10         | 71,4 | 1,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 12,30        | 0,104         | Algorithm converged. | -0,225       | 0,432        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,77         | 0,5386         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,35         | 0,5541       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 172      | 45,7 | 135        | 78,5  | 149                 | 39,3 | 116        | 77,9 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,76         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,097        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13         | 0,8907         | 0,9063                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8907       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 156        | 78,4  | 223                 | 58,8 | 175        | 78,5 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,58         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,078        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9834         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,9834       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 50         | 74,6  | 64                  | 16,9 | 46         | 71,9 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,50         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,124       | 0,179        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,28         | 0,7224         | 0,7234                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,19         | 0,7230       |
|       |  | No   | 305      | 81,1 | 242        | 79,3  | 308                 | 81,3 | 245        | 79,5 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,46         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,066       | 0,062        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9509         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9509       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 103        | 77,4  | 133                 | 35,1 | 106        | 79,7 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,57         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,121       | 0,076        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,10         | 0,6541         | 0,9849                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,17         | 0,6546       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 88         | 80,0  | 94                  | 24,8 | 77         | 81,9 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,78         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,127       | 0,089        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,12         | 0,7279         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,17         | 0,7295       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 63         | 76,8  | 103                 | 27,2 | 80         | 77,7 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,90         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,130       | 0,113        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,16         | 0,8924         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,18         | 0,8924       |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 38         | 80,9  | 42                  | 11,1 | 28         | 66,7 | 2,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 5,56         | 0,142         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,323        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,57         | 0,1384         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,64               | 1,06         | 0,1292       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 67         | 74,4  | 98                  | 25,9 | 75         | 76,5 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,74         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,144       | 0,102        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,15         | 0,7401         | 0,6722                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,21         | 0,7403       |
|       |  | No   | 282      | 75,0 | 225        | 79,8  | 274                 | 72,3 | 216        | 78,8 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,60         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,077        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,7811         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,7812       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 56         | 75,7  | 67                  | 17,7 | 51         | 76,1 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,11         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,146       | 0,137        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,20         | 0,9509         | 0,3711                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,21         | 0,9511       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 28         | 82,4  | 31                  | 8,2  | 21         | 67,7 | 2,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 7,09         | 0,146         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,355        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,62         | 0,1845         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,10         | 0,1753       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Other | 264      | 70,2 | 208        | 78,8 | 274                 | 72,3 | 219        | 79,9 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61         | 1,42                     | -0,011        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,057        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,7443         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,11         | 0,7443        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 114        | 78,1 | 142                 | 37,5 | 116        | 81,7 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 1,42                     | -0,036        | Algorithm converged. | -0,129        | 0,056        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,07         | 0,4452         | 0,3056                        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,17         | 0,4461        |
|       |  | No    | 226      | 60,1 | 178        | 78,8 | 230                 | 60,7 | 175        | 76,1 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 1,81                     | 0,027         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,14         | 0,4948         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,07         | 0,4952        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 89         | 74,8 | 121                 | 31,9 | 95         | 78,5 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 1,48                     | -0,037        | Algorithm converged. | -0,144        | 0,070        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,10         | 0,4962         | 0,3709                        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,21         | 0,4963        |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 203        | 80,2 | 251                 | 66,2 | 196        | 78,1 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,75                     | 0,021         | Algorithm converged. | -0,049        | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5527         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,06         | 0,5528        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 3,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62         | 15,49                    | 0,238         | Algorithm converged. | -0,079        | 0,554        | 1,42          | Algorithm converged. | 0,86                               | 2,35         | 0,1680         | 0,1466                        | 0,70          | Algorithm converged. | 0,43         | 1,16         | 0,1643        |
|       |  | No    | 357      | 94,9 | 280        | 78,4 | 356                 | 93,9 | 282        | 79,2 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 1,37                     | -0,008        | Algorithm converged. | -0,068        | 0,052        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,7983         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,09         | 0,7984        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 11         | 61,1 | 28                  | 7,4  | 23         | 82,1 | 0,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09         | 1,32                     | -0,210        | Algorithm converged. | -0,476        | 0,056        | 0,74          | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,12         | 0,1543         | 0,1015                        | 1,34          | Algorithm converged. | 0,89         | 2,02         | 0,1169        |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 281        | 79,4 | 344                 | 90,8 | 268        | 77,9 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 1,57                     | 0,015         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6355         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,06         | 0,6355        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 33         | 76,7 | 50                  | 13,2 | 35         | 70,0 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56         | 3,59                     | 0,067         | Algorithm converged. | -0,112        | 0,247        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,40         | 0,4617         | 0,4393                        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,17         | 0,4669        |
|       |  | No    | 329      | 87,5 | 259        | 78,7 | 322                 | 85,0 | 256        | 79,5 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 1,39                     | -0,008        | Algorithm converged. | -0,070        | 0,055        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8067         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09         | 0,8069        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 84         | 77,8 | 98                  | 25,9 | 72         | 73,5 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 2,39                     | 0,043         | Algorithm converged. | -0,074        | 0,161        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,24         | 0,4738         | 0,4308                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,10         | 0,4724        |
|       |  | No    | 264      | 70,2 | 208        | 78,8 | 274                 | 72,3 | 219        | 79,9 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61         | 1,42                     | -0,011        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,057        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,7443         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,11         | 0,7443        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 7,11         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,422       | 0,376        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,66         | 0,9110         | 0,8988        | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,60               | 1,77         | 0,9139       |
|           |   | No                   | 361      | 96,0 | 284        | 78,7 | 364                 | 96,0 | 285        | 78,3 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,46         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,064        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9026         |               | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,9026       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 39         | 83,0 | 56                  | 14,8 | 43         | 76,8 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 3,93         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,092       | 0,216        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,31         | 0,4324         | 0,4262        | 0,93                          | Algorithm converged. | 0,76               | 1,12         | 0,4394       |
|           |   | No                   | 325      | 86,4 | 253        | 77,8 | 316                 | 83,4 | 248        | 78,5 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,40         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,070       | 0,058        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8458         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,8459       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 33         | 75,0 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 2,97         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,187       | 0,202        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,31         | 0,9390         | 0,9493        | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,77               | 1,28         | 0,9396       |
|           |   | No                   | 339      | 90,2 | 267        | 78,8 | 328                 | 86,5 | 258        | 78,7 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,46         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,063        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9742         |               | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,08         | 0,9742       |
| 108 Hours | All   | n/a                  | 371      | 98,7 | 279        | 75,2 | 369                 | 97,4 | 272        | 73,7 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,51         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6423         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,6425       |
|           | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 139        | 75,1 | 184                 | 48,5 | 143        | 77,7 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,40         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,112       | 0,061        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,08         | 0,5592         | 0,2011        | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,16         | 0,5596       |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 140        | 75,3 | 185                 | 48,8 | 129        | 69,7 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,09         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,146        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,22         | 0,2333         |               | 0,93                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,05         | 0,2328       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 13         | 76,5 | 1,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 11,07        | 0,081         | Algorithm converged. | -0,200       | 0,363        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,57         | 0,5721         | 0,8810        | 0,90                          | Algorithm converged. | 0,64               | 1,28         | 0,5869       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 200        | 80,0 | 255                 | 67,3 | 196        | 76,9 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,84         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,14         | 0,3916         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,3920       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 52         | 63,4 | 75                  | 19,8 | 50         | 66,7 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,67         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,182       | 0,117        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,20         | 0,6692         |               | 1,05                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,32         | 0,6706       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 16         | 61,5 | 22                  | 5,8  | 13         | 59,1 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 3,53         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,253       | 0,302        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,65         | 0,8632         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,61               | 1,52         | 0,8643       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 181      | 48,1 | 144        | 79,6 | 189                 | 49,9 | 133        | 70,4 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 2,64         | 0,092         | Algorithm converged. | 0,004        | 0,180        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,27         | 0,0422         | 0,0166        | 0,88                          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,00         | 0,0420       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | Relative Risk |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 135        | 71,1  | 180                 | 47,5 | 139        | 77,2 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,16         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,151       | 0,027        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,04          | 0,1758         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,23         | 0,1766       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 153      | 40,7 | 122        | 79,7  | 141                 | 37,2 | 109        | 77,3 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,02         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,118        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,16          | 0,6124         | 0,7814                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,09         | 0,6120       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 157        | 72,0  | 228                 | 60,2 | 163        | 71,5 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,55         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,078       | 0,089        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13          | 0,9016         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,9017       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 231      | 61,4 | 169        | 73,2  | 219                 | 57,8 | 158        | 72,1 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,59         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,093        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,14          | 0,8095         | 0,8224                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,8096       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 110        | 78,6  | 150                 | 39,6 | 114        | 76,0 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,01         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,071       | 0,122        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17          | 0,6012         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,6024       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 22         | 81,5  | 34                  | 9,0  | 22         | 64,7 | 2,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 7,96         | 0,168         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,385        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,71          | 0,1405         | 0,1729                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,58               | 1,08         | 0,1500       |
|       |  | A/H3                | 175      | 46,5 | 132        | 75,4  | 181                 | 47,8 | 131        | 72,4 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,88         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,122        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,18          | 0,5120         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,09         | 0,5127       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 115        | 72,8  | 140                 | 36,9 | 109        | 77,9 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,29         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,148       | 0,047        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,06          | 0,3097         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,22         | 0,3126       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 10         | 71,4 | 4,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 42,36        | 0,195         | Algorithm converged. | -0,097       | 0,486        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,86          | 0,2140         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,15         | 0,2363       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 202      | 53,7 | 154        | 76,2  | 215                 | 56,7 | 153        | 71,2 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,02         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,135        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,20          | 0,2394         | 0,1532                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,05         | 0,2405       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 115        | 72,8  | 140                 | 36,9 | 109        | 77,9 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,29         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,148       | 0,047        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,06          | 0,3097         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,22         | 0,3126       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 10         | 71,4 | 4,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 42,36        | 0,195         | Algorithm converged. | -0,097       | 0,486        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,86          | 0,2140         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,15         | 0,2363       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 171      | 45,5 | 134        | 78,4  | 148                 | 39,1 | 115        | 77,7 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,77         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,098        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13          | 0,8872         | 0,9073                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8872       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 199      | 52,9 | 144        | 72,4  | 221                 | 58,3 | 157        | 71,0 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,63         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,099        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,15          | 0,7639         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7644       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE            | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 49         | 73,1 | 64                  | 16,9 | 45         | 70,3 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,46         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,126       | 0,182        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,29         | 0,7203         | 0,8476        | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,78               | 1,19         | 0,7209       |
|       |   | No   | 304      | 80,9 | 230        | 75,7 | 305                 | 80,5 | 227        | 74,4 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,54         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,081        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7255         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7257       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 109        | 82,0 | 131                 | 34,6 | 99         | 75,6 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,66         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,162        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,23         | 0,2067         | 0,2083        | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,81               | 1,05         | 0,2056       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 80         | 72,7 | 94                  | 24,8 | 72         | 76,6 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,54         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,158       | 0,081        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,11         | 0,5254         |               | 1,05                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,24         | 0,5284       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 52         | 64,2 | 102                 | 26,9 | 73         | 71,6 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,33         | -0,074        | Algorithm converged. | -0,210       | 0,063        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,10         | 0,2952         |               | 1,11                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,37         | 0,2884       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 38         | 80,9 | 42                  | 11,1 | 28         | 66,7 | 2,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 5,56         | 0,142         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,323        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,57         | 0,1384         |               | 0,82                          | Algorithm converged. | 0,64               | 1,06         | 0,1292       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 68         | 75,6 | 96                  | 25,3 | 68         | 70,8 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,44         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,080       | 0,174        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,27         | 0,4673         | 0,5565        | 0,94                          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,12         | 0,4691       |
|       |   | No   | 281      | 74,7 | 211        | 75,1 | 273                 | 72,0 | 204        | 74,7 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,50         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,076        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,9214         |               | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9214       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 48         | 64,9 | 66                  | 17,4 | 41         | 62,1 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,24         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,132       | 0,187        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,34         | 0,7370         | 0,4710        | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,74               | 1,23         | 0,7372       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 20         | 58,8 | 31                  | 8,2  | 22         | 71,0 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 1,64         | -0,121        | Algorithm converged. | -0,351       | 0,109        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,19         | 0,3072         |               | 1,21                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,73         | 0,3102       |
|       |   | Other  | 263      | 69,9 | 211        | 80,2 | 272                 | 71,8 | 209        | 76,8 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,85         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3398         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,3404       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 114        | 78,1 | 141                 | 37,2 | 110        | 78,0 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,76         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,096        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9889         | 0,7197        | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,13         | 0,9889       |
|       |   | No   | 225      | 59,8 | 165        | 73,3 | 228                 | 60,2 | 162        | 71,1 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,69         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,105        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,16         | 0,5881         |               | 0,97                          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,09         | 0,5885       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 91         | 76,5 | 121                 | 31,9 | 85         | 70,2 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,45         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,174        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,27         | 0,2766         | 0,3062        | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,07         | 0,2767       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |   |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|---|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |          |                      |   |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 252      | 67,0 | 188        | 74,6 | 248                 | 65,4 | 187        | 75,4  | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 1,44         | -0,008        | Algorithm converged.  | -0,084       | 0,068        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,09         | 0,8363         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91  | 1,12         | 0,8365       |               |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 7          | 43,8  | 5,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,03                     | 25,60        | 0,363         | Algorithm converged.  | 0,046        | 0,679        | 1,83          | Algorithm converged. | 0,99                               | 3,37         | 0,0527         | 0,0369                        | 0,55     | Algorithm converged. | 0,30  | 1,01         | 0,0416       |               |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 267        | 75,0 | 353                 | 93,1 | 265        | 75,1  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 1,40         | -0,001        | Algorithm converged.  | -0,064       | 0,063        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9826         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92  | 1,09         | 0,9826       |               |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,5  | 11         | 64,7 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3  | 0,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 1,04         | -0,246        | Algorithm converged.  | -0,500       | 0,009        | 0,72          | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,05         | 0,0913         | 0,0299                        | 1,38     | Algorithm converged. | 0,95  | 2,01         | 0,0481       |               |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 268        | 75,7 | 341                 | 90,0 | 247        | 72,4  | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 1,67         | 0,033         | Algorithm converged.  | -0,032       | 0,098        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3259         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88  | 1,04         | 0,3253       |               |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 33         | 76,7 | 49                  | 12,9 | 30         | 61,2  | 2,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 5,20         | 0,155         | Algorithm converged.  | -0,031       | 0,341        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,65         | 0,1099         | 0,1117                        | 0,80     | Algorithm converged. | 0,60  | 1,05         | 0,1119       |               |
|       |  | No    | 328      | 87,2 | 246        | 75,0 | 320                 | 84,4 | 242        | 75,6  | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 1,38         | -0,006        | Algorithm converged.  | -0,073       | 0,060        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8536         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92  | 1,10         | 0,8538       |               |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 68         | 63,0 | 97                  | 25,6 | 63         | 64,9  | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 1,62         | -0,020        | Algorithm converged.  | -0,151       | 0,112        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,19         | 0,7673         | 0,5169                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,84  | 1,27         | 0,7681       |               |
|       |  | No    | 263      | 69,9 | 211        | 80,2 | 272                 | 71,8 | 209        | 76,8  | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 1,85         | 0,034         | Algorithm converged.  | -0,036       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3398         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88  | 1,05         | 0,3404       |               |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               |                      |                                    |              |                | 0,0648                        |          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,0617        |
|       |  | No    | 360      | 95,7 | 272        | 75,6 | 361                 | 95,3 | 264        | 73,1  | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 1,59         | 0,024         | Algorithm converged.  | -0,039       | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,4561         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89  | 1,05         | 0,4562       |               |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 36         | 76,6 | 54                  | 14,2 | 42         | 77,8  | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 2,37         | -0,012        | Algorithm converged.  | -0,176       | 0,152        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,22         | 0,8878         | 0,7211                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,82  | 1,26         | 0,8882       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |   |              |              |               |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk                                       |                                    |              |                | CMH Test                      |               |   |              |              |               |
| Visit     | Name  | Level                | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           |   | No                   | 324      | 86,2 | 243        | 75,0  | 315                 | 83,1 | 230        | 73,0 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 1,58         | 0,020         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,13         | 0,5678         |                               | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,89         | 1,07         | 0,5677        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 24         | 72,7  | 44                  | 11,6 | 33         | 75,0 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 2,48         | -0,023        | Algorithm converged.  | -0,221       | 0,176        | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,74                               | 1,27         | 0,8231         | 0,6953                        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,79         | 1,35         | 0,8231        |
|           |   | No                   | 338      | 89,9 | 255        | 75,4  | 325                 | 85,8 | 239        | 73,5 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 1,57         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,047       | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,12         | 0,5740         |                               | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,89         | 1,07         | 0,5739        |
| 120 Hours | All   | n/a                  | 371      | 98,7 | 305        | 82,2  | 368                 | 97,1 | 285        | 77,4 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,94                     | 1,93         | 0,048         | Algorithm converged.  | -0,010       | 0,105        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,99                               | 1,14         | 0,1073         |                               | 0,94          | Algorithm converged.                                | 0,88         | 1,01         | 0,1067        |
|           | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 149        | 80,5  | 184                 | 48,5 | 142        | 77,2 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 2,02         | 0,034         | Algorithm converged.  | -0,050       | 0,117        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,16         | 0,4289         | 0,6516                        | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,86         | 1,07         | 0,4290        |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 156        | 83,9  | 184                 | 48,5 | 143        | 77,7 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88                     | 2,51         | 0,062         | Algorithm converged.  | -0,019       | 0,142        | 1,08          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,19         | 0,1345         |                               | 0,93          | Algorithm converged.                                | 0,84         | 1,02         | 0,1334        |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 13         | 100,0 | 17                  | 4,5  | 13         | 76,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                | NE                            | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,0647        |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 205        | 82,0  | 255                 | 67,3 | 201        | 78,8 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,90         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,037       | 0,101        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,95                               | 1,13         | 0,3687         |                               | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,88         | 1,05         | 0,3691        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 67         | 81,7  | 74                  | 19,5 | 56         | 75,7 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 3,11         | 0,060         | Algorithm converged.  | -0,068       | 0,189        | 1,08          | Algorithm converged.                                | 0,92                               | 1,27         | 0,3619         |                               | 0,93          | Algorithm converged.                                | 0,79         | 1,09         | 0,3585        |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 20         | 76,9  | 22                  | 5,8  | 15         | 68,2 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 5,59         | 0,087         | Algorithm converged.  | -0,166       | 0,341        | 1,13          | Algorithm converged.                                | 0,79                               | 1,61         | 0,5051         |                               | 0,89          | Algorithm converged.                                | 0,62         | 1,26         | 0,5016        |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 181      | 48,1 | 151        | 83,4  | 188                 | 49,6 | 145        | 77,1 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,89                     | 2,51         | 0,063         | Algorithm converged.  | -0,018       | 0,144        | 1,08          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,20         | 0,1291         | 0,6154                        | 0,92          | Algorithm converged.                                | 0,84         | 1,02         | 0,1295        |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 154        | 81,1  | 180                 | 47,5 | 140        | 77,8 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 2,03         | 0,033         | Algorithm converged.  | -0,050       | 0,115        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,16         | 0,4372         |                               | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,86         | 1,06         | 0,4364        |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 153      | 40,7 | 128        | 83,7  | 140                 | 36,9 | 112        | 80,0 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 2,32         | 0,037         | Algorithm converged.  | -0,052       | 0,125        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,17         | 0,4189         | 0,7574                        | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,86         | 1,07         | 0,4170        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Rest of the world                        | 218      | 58,0 | 177        | 81,2  | 228                 | 60,2 | 173        | 75,9 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,16         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,129        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,18         | 0,1719         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,03         | 0,1726       |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 80 kg                                  | 231      | 61,4 | 192        | 83,1  | 218                 | 57,5 | 169        | 77,5 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,28         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,129        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,18         | 0,1383         | 0,7256                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,02         | 0,1360       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 113        | 80,7  | 150                 | 39,6 | 116        | 77,3 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,16         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,127        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,18         | 0,4794         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,08         | 0,4810       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 25         | 92,6  | 34                  | 9,0  | 25         | 73,5 | 4,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 22,95        | 0,191         | Algorithm converged. | 0,012        | 0,369        | 1,26          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,58         | 0,0477         | 0,3408                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,00         | 0,0564       |
|       |      | A/H3                                     | 175      | 46,5 | 141        | 80,6  | 181                 | 47,8 | 135        | 74,6 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,33         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,146        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,21         | 0,1764         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,04         | 0,1768       |
|       |      | B  | 158      | 42,0 | 129        | 81,6  | 139                 | 36,7 | 113        | 81,3 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,84         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,092        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,12         | 0,9382         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9382       |
|       |      | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A  | 202      | 53,7 | 166        | 82,2  | 215                 | 56,7 | 160        | 74,4 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,54         | 0,078         | Algorithm converged. | -0,001       | 0,156        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,22         | 0,0550         | 0,4596                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,00         | 0,0555       |
|       |      | B  | 158      | 42,0 | 129        | 81,6  | 139                 | 36,7 | 113        | 81,3 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,84         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,092        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,12         | 0,9382         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9382       |
|       |      | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       |      | Time to treatment from flu onset         |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | >= 0 to <= 24 hours                      | 171      | 45,5 | 147        | 86,0  | 148                 | 39,1 | 114        | 77,0 | 1,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 3,25         | 0,089         | Algorithm converged. | 0,004        | 0,175        | 1,12          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,24         | 0,0440         | 0,2020                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,00         | 0,0393       |
|       |      | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 157        | 78,9  | 220                 | 58,0 | 171        | 77,7 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,71         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,12         | 0,7720         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,09         | 0,7726       |
|       |      | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       |      | Preexisting and worsened symptom         |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes                                      | 67       | 17,8 | 51         | 76,1  | 64                  | 16,9 | 45         | 70,3 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,93         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,093       | 0,210        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,33         | 0,4550         | 0,8410                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,14         | 0,4545       |
|       |      | No                                       | 304      | 80,9 | 254        | 83,6  | 304                 | 80,2 | 240        | 78,9 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,04         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,108        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,14         | 0,1465         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1461       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                   |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 106        | 79,7 | 131                | 34,6 | 106        | 80,9 | 0,93                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,70         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,108       | 0,084        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,11         | 0,8037         | 0,5159                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,14         | 0,8041        |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 92         | 83,6 | 94                 | 24,8 | 72         | 76,6 | 1,56                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 3,13         | 0,070         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,180        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,25         | 0,2150         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,05         | 0,2079        |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 67         | 82,7 | 101                | 26,6 | 79         | 78,2 | 1,33                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,81         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,160        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,22         | 0,4440         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,09         | 0,4502        |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 40         | 85,1 | 42                 | 11,1 | 28         | 66,7 | 2,86                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 7,99         | 0,184         | Algorithm converged. | 0,009        | 0,360        | 1,28          | Algorithm converged. | 1,00                              | 1,63         | 0,0508         |                               | 0,78          | Algorithm converged. | 0,61         | 1,00         | 0,0420        |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 76         | 84,4 | 95                 | 25,1 | 74         | 77,9 | 1,54                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 3,26         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,178        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,25         | 0,2552         | 0,7383                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,06         | 0,2569        |
|       |   | No   | 281      | 74,7 | 229        | 81,5 | 273                | 72,0 | 211        | 77,3 | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 1,96         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,109        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,15         | 0,2223         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,03         | 0,2213        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 60         | 81,1 | 65                 | 17,2 | 49         | 75,4 | 1,40                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 3,15         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,195        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,28         | 0,4205         | 0,9099                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,11         | 0,4170        |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 27         | 79,4 | 31                 | 8,2  | 22         | 71,0 | 1,58                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 4,92         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,125       | 0,294        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,84                              | 1,48         | 0,4359         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,19         | 0,4335        |
|       |   | Other  | 263      | 69,9 | 218        | 82,9 | 272                | 71,8 | 214        | 78,7 | 1,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,02         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,109        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,14         | 0,2164         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,03         | 0,2170        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 123        | 84,2 | 141                | 37,2 | 114        | 80,9 | 1,27                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,34         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,122        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,16         | 0,4496         | 0,6843                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,07         | 0,4491        |
|       |   | No   | 225      | 59,8 | 182        | 80,9 | 227                | 59,9 | 171        | 75,3 | 1,39                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,17         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,132        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,18         | 0,1539         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,03         | 0,1536        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 94         | 79,0 | 121                | 31,9 | 98         | 81,0 | 0,88                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,66         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,121       | 0,081        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                              | 1,11         | 0,6987         | 0,1117                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,16         | 0,6991        |
|       |   | No   | 252      | 67,0 | 211        | 83,7 | 247                | 65,2 | 187        | 75,7 | 1,65                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,06                     | 2,57         | 0,080         | Algorithm converged. | 0,010        | 0,150        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,01                              | 1,21         | 0,0269         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,83         | 0,99         | 0,0259        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 4,0  | 11         | 73,3 | 16                 | 4,2  | 9          | 56,3 | 2,14                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 9,70         | 0,171         | Algorithm converged. | -0,160       | 0,501        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,77                              | 2,21         | 0,3258         | 0,4261                        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,45         | 1,30         | 0,3284        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |               |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 294        | 82,6 | 352                 | 92,9 | 276        | 78,4 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 1,90         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,100        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,13         | 0,1617         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,02         | 0,1612        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,5  | 13         | 76,5 | 28                  | 7,4  | 24         | 85,7 | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 2,53         | -0,092        | Algorithm converged. | -0,332       | 0,147        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,21         | 0,4619         | 0,2141                        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,52         | 0,4368        |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 292        | 82,5 | 340                 | 89,7 | 261        | 76,8 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 2,07         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,117        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,16         | 0,0626         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,00         | 0,0613        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 36         | 83,7 | 49                  | 12,9 | 37         | 75,5 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 4,71         | 0,082         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,245        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,36         | 0,3281         | 0,6582                        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,11         | 0,3344        |
|       |  | No    | 328      | 87,2 | 269        | 82,0 | 319                 | 84,2 | 248        | 77,7 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 1,92         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,104        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,14         | 0,1767         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,02         | 0,1758        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 87         | 80,6 | 96                  | 25,3 | 71         | 74,0 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,82         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,181        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,27         | 0,2661         | 0,7032                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,07         | 0,2616        |
|       |  | No    | 263      | 69,9 | 218        | 82,9 | 272                 | 71,8 | 214        | 78,7 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,02         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,109        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2164         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,03         | 0,2170        |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 6          | 54,5 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,91         | -0,330        | Algorithm converged. | -0,703       | 0,043        | 0,62          | Algorithm converged. | 0,34                               | 1,14         | 0,1224         | 0,0733                        | 1,60          | Algorithm converged. | 0,88         | 2,92         | 0,1375        |
|       |  | No    | 360      | 95,7 | 299        | 83,1 | 360                 | 95,0 | 278        | 77,2 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 2,09         | 0,058         | Algorithm converged. | 0,000        | 0,116        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,16         | 0,0505         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,00         | 0,0500        |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 40         | 85,1 | 53                  | 14,0 | 37         | 69,8 | 2,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 6,68         | 0,153         | Algorithm converged. | -0,007       | 0,313        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,51         | 0,0692         | 0,1617                        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,66         | 1,02         | 0,0711        |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 265        | 81,8 | 315                 | 83,1 | 248        | 78,7 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,79         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3320         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,04         | 0,3314        |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 35         | 79,5 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 2,37         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,227       | 0,151        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,22         | 0,6955         | 0,3512                        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,34         | 0,6936        |
|       |  | No    | 338      | 89,9 | 280        | 82,8 | 324                 | 85,5 | 250        | 77,2 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 2,10         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,118        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,16         | 0,0691         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,01         | 0,0677        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 132 Hours | All                                      | n/a                  | 371      | 98,7 | 288        | 77,6 | 368                 | 97,1 | 263        | 71,5 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 1,93         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,001       | 0,124        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,18         | 0,0553         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,00         | 0,0547       |
|           | Sex                                      | Male                 | 185      | 49,2 | 144        | 77,8 | 184                 | 48,5 | 140        | 76,1 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,79         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,103        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,14         | 0,6897         | 0,1512                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6900       |
|           |  | Female               | 186      | 49,5 | 144        | 77,4 | 184                 | 48,5 | 123        | 66,8 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 2,70         | 0,106         | Algorithm converged. | 0,015        | 0,196        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,32         | 0,0245         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,76               | 0,98         | 0,0235       |
|           | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 12         | 70,6 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 7,30         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,252       | 0,379        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,67         | 0,6936         | 0,7164                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,41         | 0,7023       |
|           |  | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 197        | 78,8 | 255                 | 67,3 | 189        | 74,1 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 1,96         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,121        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,17         | 0,2154         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,04         | 0,2156       |
|           |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 63         | 76,8 | 74                  | 19,5 | 47         | 63,5 | 1,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 3,83         | 0,133         | Algorithm converged. | -0,010       | 0,276        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,49         | 0,0752         |                               | 0,83     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,02         | 0,0695       |
|           |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 18         | 69,2 | 22                  | 5,8  | 15         | 68,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 3,57         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,253       | 0,274        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,49         | 0,9378         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,45         | 0,9384       |
|           | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 181      | 48,1 | 142        | 78,5 | 188                 | 49,6 | 136        | 72,3 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,24         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,149        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,22         | 0,1734         | 0,9609                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,04         | 0,1738       |
|           |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 146        | 76,8 | 180                 | 47,5 | 127        | 70,6 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,20         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,152        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,23         | 0,1720         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,04         | 0,1699       |
|           | Geographic region                        | Asia                 | 153      | 40,7 | 123        | 80,4 | 140                 | 36,9 | 105        | 75,0 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,38         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,149        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,21         | 0,2708         | 0,8273                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,06         | 0,2680       |
|           |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 165        | 75,7 | 228                 | 60,2 | 158        | 69,3 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 2,10         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,147        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,22         | 0,1313         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1316       |
|           | Body weight                              | < 80 kg              | 231      | 61,4 | 177        | 76,6 | 218                 | 57,5 | 154        | 70,6 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,08         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,141        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,21         | 0,1525         | 0,9460                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1506       |
|           |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 111        | 79,3 | 150                 | 39,6 | 109        | 72,7 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,48         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,164        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,24         | 0,1875         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,04         | 0,1888       |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 20         | 74,1 | 34                  | 9,0  | 21         | 61,8 | 1,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 5,34         | 0,123         | Algorithm converged. | -0,109       | 0,355        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,70         | 0,3033         | 0,5271                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,18         | 0,3130       |
|           |  | A/H3                 | 175      | 46,5 | 137        | 78,3 | 181                 | 47,8 | 131        | 72,4 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,24         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,030       | 0,148        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,22         | 0,1965         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,04         | 0,1969       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name                                     | Level                                    | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 121        | 76,6  | 139                 | 36,7 | 102        | 73,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,01         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,131        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,19         | 0,5265         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,09         | 0,5252       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 5,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 57,00        | 0,266         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,569        | 1,41          | Algorithm converged. | 0,92                               | 2,18         | 0,1166         |               | 0,71                          | Algorithm converged. | 0,46               | 1,09         | 0,1295       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 202      | 53,7 | 157        | 77,7  | 215                 | 56,7 | 152        | 70,7 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 2,25         | 0,070         | Algorithm converged. | -0,013       | 0,154        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,23         | 0,1015         | 0,3774        | 0,91                          | Algorithm converged. | 0,81               | 1,02         | 0,1021       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 121        | 76,6  | 139                 | 36,7 | 102        | 73,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,01         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,131        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,19         | 0,5265         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,09         | 0,5252       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 5,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 57,00        | 0,266         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,569        | 1,41          | Algorithm converged. | 0,92                               | 2,18         | 0,1166         |               | 0,71                          | Algorithm converged. | 0,46               | 1,09         | 0,1295       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 171      | 45,5 | 138        | 80,7  | 148                 | 39,1 | 110        | 74,3 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,45         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,156        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,22         | 0,1778         | 0,9214        | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,04         | 0,1727       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 149        | 74,9  | 220                 | 58,0 | 153        | 69,5 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,01         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,139        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,21         | 0,2234         |               | 0,93                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,05         | 0,2252       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE            | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 51         | 76,1  | 64                  | 16,9 | 45         | 70,3 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,93         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,093       | 0,210        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,33         | 0,4550         | 0,9711        | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,75               | 1,14         | 0,4545       |
|       |  | No                                       | 304      | 80,9 | 237        | 78,0  | 304                 | 80,2 | 218        | 71,7 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 2,02         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,006       | 0,131        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,19         | 0,0766         |               | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,01         | 0,0760       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 104        | 78,2  | 131                 | 34,6 | 96         | 73,3 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,30         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,152        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,22         | 0,3529         | 0,6408        | 0,94                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,07         | 0,3526       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 86         | 78,2  | 94                  | 24,8 | 66         | 70,2 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,86         | 0,080         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,200        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,31         | 0,2004         |               | 0,90                          | Algorithm converged. | 0,76               | 1,06         | 0,1941       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 81       | 21,5 | 58         | 71,6  | 101                 | 26,6 | 73         | 72,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,85         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,125        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,19         | 0,9202         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,21         | 0,9203       |
|       |  | Missing                                  | 47       | 12,5 | 40         | 85,1  | 42                  | 11,1 | 28         | 66,7 | 2,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 7,99         | 0,184         | Algorithm converged. | 0,009        | 0,360        | 1,28          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,63         | 0,0508         |               | 0,78                          | Algorithm converged. | 0,61               | 1,00         | 0,0420       |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 90       | 23,9 | 73         | 81,1  | 95                  | 25,1 | 70         | 73,7 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 3,08         | 0,074         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,194        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,29         | 0,2280         | 0,8576        | 0,91                          | Algorithm converged. | 0,78               | 1,06         | 0,2294       |
|       |  | No                                       | 281      | 74,7 | 215        | 76,5  | 273                 | 72,0 | 193        | 70,7 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,97         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,131        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,20         | 0,1218         |               | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,02         | 0,1206       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                   |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 56         | 75,7 | 65                 | 17,2 | 42         | 64,6 | 1,70                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 3,55         | 0,111         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,262        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,46         | 0,1620         | 0,7038                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,07         | 0,1551       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 25         | 73,5 | 31                 | 8,2  | 20         | 64,5 | 1,53                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 4,41         | 0,090         | Algorithm converged. | -0,134       | 0,315        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,82                              | 1,59         | 0,4372         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,22         | 0,4352       |
|       |  | Other  | 263      | 69,9 | 207        | 78,7 | 272                | 71,8 | 201        | 73,9 | 1,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 1,95         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,120        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,17         | 0,1911         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,03         | 0,1915       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 114        | 78,1 | 141                | 37,2 | 101        | 71,6 | 1,41                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,41         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,165        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,25         | 0,2100         | 0,9465                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,05         | 0,2084       |
|       |  | No   | 225      | 59,8 | 174        | 77,3 | 227                | 59,9 | 162        | 71,4 | 1,37                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,09         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,140        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,21         | 0,1472         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,03         | 0,1468       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 96         | 80,7 | 121                | 31,9 | 87         | 71,9 | 1,63                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,98         | 0,088         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,195        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,29         | 0,1119         | 0,5924                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,03         | 0,1111       |
|       |  | No   | 252      | 67,0 | 192        | 76,2 | 247                | 65,2 | 176        | 71,3 | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 1,93         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,126        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,19         | 0,2115         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,04         | 0,2108       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                 | 4,2  | 8          | 50,0 | 4,00                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 19,82        | 0,300         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,618        | 1,60          | Algorithm converged. | 0,92                              | 2,78         | 0,0948         | 0,1348                        | 0,63     | Algorithm converged. | 0,36               | 1,08         | 0,0861       |
|       |  | No   | 356      | 94,7 | 276        | 77,5 | 352                | 92,9 | 255        | 72,4 | 1,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 1,85         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,013       | 0,115        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,17         | 0,1191         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,02         | 0,1185       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 17       | 4,5  | 14         | 82,4 | 28                 | 7,4  | 22         | 78,6 | 1,27                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 5,93         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,199       | 0,274        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,78                              | 1,40         | 0,7532         | 0,7914                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,28         | 0,7611       |
|       |  | No   | 354      | 94,1 | 274        | 77,4 | 340                | 89,7 | 241        | 70,9 | 1,41                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 1,98         | 0,065         | Algorithm converged. | 0,000        | 0,130        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                              | 1,19         | 0,0510         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,00         | 0,0499       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes  | 43       | 11,4 | 32         | 74,4 | 49                 | 12,9 | 32         | 65,3 | 1,55                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 3,81         | 0,091         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,278        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,49         | 0,3412         | 0,6996                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,15         | 0,3459       |
|       |  | No   | 328      | 87,2 | 256        | 78,0 | 319                | 84,2 | 231        | 72,4 | 1,35                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 1,94         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,010       | 0,123        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                              | 1,18         | 0,0980         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0970       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |                      |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |               | CMH Test                                   |               |                    |              |                      |      |      |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|---------------|--|---------------|--------------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |                      | Relative Risk      |                                    |              |                      | p-value (cmh) |  |               |                    |              |                      |      |      |        |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       |               | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |      |      |        |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes                  | 108      | 28,7 | 81         | 75,0 | 96                  | 25,3 | 62         | 64,6 | 1,65                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90               | 3,01         | 0,104        | Algorithm converged. | -0,022             | 0,230                              | 1,16         | Algorithm converged. | 0,97          | 1,40                                       | 0,1109        | 0,4086             | 0,86         | Algorithm converged. | 0,72 | 1,03 | 0,1057 |
|           |   | No                   | 263      | 69,9 | 207        | 78,7 | 272                 | 71,8 | 201        | 73,9 | 1,31                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87               | 1,95         | 0,048        | Algorithm converged. | -0,024             | 0,120                              | 1,07         | Algorithm converged. | 0,97          | 1,17                                       | 0,1911        |                    | 0,94         | Algorithm converged. | 0,85 | 1,03 | 0,1915 |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,64                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05               | 8,62         | -0,057       | Algorithm converged. | -0,380             | 0,266                              | 0,94         | Algorithm converged. | 0,64          | 1,37                                       | 0,7307        | 0,4672             | 1,07         | Algorithm converged. | 0,73 | 1,57 | 0,7441 |
|           |   | No                   | 360      | 95,7 | 279        | 77,5 | 360                 | 95,0 | 256        | 71,1 | 1,40                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00               | 1,96         | 0,064        | Algorithm converged. | 0,000              | 0,128                              | 1,09         | Algorithm converged. | 1,00          | 1,19                                       | 0,0505        |                    | 0,92         | Algorithm converged. | 0,84 | 1,00 | 0,0500 |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 36         | 76,6 | 53                  | 14,0 | 39         | 73,6 | 1,17                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47               | 2,92         | 0,030        | Algorithm converged. | -0,139             | 0,200                              | 1,04         | Algorithm converged. | 0,83          | 1,30                                       | 0,7278        | 0,6905             | 0,96         | Algorithm converged. | 0,77 | 1,20 | 0,7299 |
|           |   | No                   | 324      | 86,2 | 252        | 77,8 | 315                 | 83,1 | 224        | 71,1 | 1,42                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99               | 2,03         | 0,067        | Algorithm converged. | -0,001             | 0,134                              | 1,09         | Algorithm converged. | 1,00          | 1,20                                       | 0,0545        |                    | 0,91         | Algorithm converged. | 0,83 | 1,00 | 0,0534 |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 24         | 72,7 | 44                  | 11,6 | 29         | 65,9 | 1,38                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51               | 3,70         | 0,068        | Algorithm converged. | -0,138             | 0,275                              | 1,10         | Algorithm converged. | 0,82          | 1,49                                       | 0,5174        | 0,8991             | 0,91         | Algorithm converged. | 0,67 | 1,22 | 0,5254 |
|           |   | No                   | 338      | 89,9 | 264        | 78,1 | 324                 | 85,5 | 234        | 72,2 | 1,37                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96               | 1,96         | 0,059        | Algorithm converged. | -0,007             | 0,125                              | 1,08         | Algorithm converged. | 0,99          | 1,18                                       | 0,0811        |                    | 0,92         | Algorithm converged. | 0,85 | 1,01 | 0,0798 |
| 144 Hours | All   | n/a                  | 371      | 98,7 | 310        | 83,6 | 368                 | 97,1 | 293        | 79,6 | 1,30                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90               | 1,89         | 0,039        | Algorithm converged. | -0,016             | 0,095                              | 1,05         | Algorithm converged. | 0,98          | 1,12                                       | 0,1679        |                    | 0,95         | Algorithm converged. | 0,89 | 1,02 | 0,1674 |
|           | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 158        | 85,4 | 184                 | 48,5 | 145        | 78,8 | 1,57                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92               | 2,70         | 0,066        | Algorithm converged. | -0,012             | 0,144                              | 1,08         | Algorithm converged. | 0,98          | 1,19                                       | 0,0996        | 0,3563             | 0,92         | Algorithm converged. | 0,84 | 1,02 | 0,0985 |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 152        | 81,7 | 184                 | 48,5 | 148        | 80,4 | 1,09                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65               | 1,83         | 0,013        | Algorithm converged. | -0,067             | 0,093                              | 1,02         | Algorithm converged. | 0,92          | 1,12                                       | 0,7523        |                    | 0,98         | Algorithm converged. | 0,89 | 1,09 | 0,7526 |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 13         | 76,5 | 1,03                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19               | 5,66         | 0,005        | Algorithm converged. | -0,301             | 0,310                              | 1,01         | Algorithm converged. | 0,68          | 1,50                                       | 0,9768        | 0,9821             | 0,99         | Algorithm converged. | 0,67 | 1,48 | 0,9772 |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 213        | 85,2 | 255                 | 67,3 | 207        | 81,2 | 1,33                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83               | 2,13         | 0,040        | Algorithm converged. | -0,025             | 0,105                              | 1,05         | Algorithm converged. | 0,97          | 1,14                                       | 0,2271        |                    | 0,95         | Algorithm converged. | 0,88 | 1,03 | 0,2274 |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 66         | 80,5 | 74                  | 19,5 | 57         | 77,0 | 1,23                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57               | 2,65         | 0,035        | Algorithm converged. | -0,094             | 0,163                              | 1,04         | Algorithm converged. | 0,89          | 1,23                                       | 0,5990        |                    | 0,96         | Algorithm converged. | 0,81 | 1,13 | 0,5983 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 75 years         | 26       | 6,9  | 21         | 80,8 | 22                  | 5,8  | 16         | 72,7 | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 6,10         | 0,080         | Algorithm converged. | -0,160       | 0,320        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,53         | 0,5170         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,24         | 0,5134       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 181      | 48,1 | 149        | 82,3 | 188                 | 49,6 | 148        | 78,7 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,11         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,117        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,16         | 0,3831         | 0,9326                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,3841       |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 161        | 84,7 | 180                 | 47,5 | 145        | 80,6 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,30         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,16         | 0,2902         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,04         | 0,2885       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 153      | 40,7 | 132        | 86,3 | 140                 | 36,9 | 122        | 87,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,82         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,086       | 0,069        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8268         | 0,1616                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,8273       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 178        | 81,7 | 228                 | 60,2 | 171        | 75,0 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 2,34         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,010       | 0,143        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,20         | 0,0888         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,01         | 0,0891       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 231      | 61,4 | 192        | 83,1 | 218                 | 57,5 | 174        | 79,8 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,01         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,105        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,14         | 0,3696         | 0,7792                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,3684       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 118        | 84,3 | 150                 | 39,6 | 119        | 79,3 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,55         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,138        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,18         | 0,2743         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,05         | 0,2763       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 26         | 96,3 | 34                  | 9,0  | 25         | 73,5 | 9,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,10                     | 79,36        | 0,228         | Algorithm converged. | 0,063        | 0,392        | 1,31          | Algorithm converged. | 1,06                               | 1,62         | 0,0139         | 0,1677                        | 0,76     | Algorithm converged. | 0,62               | 0,95         | 0,0180       |
|       |  | A/H3                | 175      | 46,5 | 140        | 80,0 | 181                 | 47,8 | 143        | 79,0 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,78         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,094        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,8162         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,10         | 0,8165       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 134        | 84,8 | 139                 | 36,7 | 113        | 81,3 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,36         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,121        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,16         | 0,4228         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,4200       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 202      | 53,7 | 166        | 82,2 | 215                 | 56,7 | 168        | 78,1 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,09         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,117        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,16         | 0,3011         | 0,9904                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,05         | 0,3025       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 134        | 84,8 | 139                 | 36,7 | 113        | 81,3 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,36         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,121        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,16         | 0,4228         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,4200       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 171      | 45,5 | 147        | 86,0 | 148                 | 39,1 | 120        | 81,1 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,59         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,131        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,17         | 0,2450         | 0,7331                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,04         | 0,2397       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 162        | 81,4  | 220                 | 58,0 | 173        | 78,6 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,92         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,104        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,14         | 0,4781         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,06         | 0,4798       |
|       |   | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 58         | 86,6  | 64                  | 16,9 | 49         | 76,6 | 1,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 4,90         | 0,100         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,232        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,33         | 0,1449         | 0,3219                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,04         | 0,1405       |
|       |   | No   | 304      | 80,9 | 252        | 82,9  | 304                 | 80,2 | 244        | 80,3 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,80         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4029         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,4030       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 115        | 86,5  | 131                 | 34,6 | 105        | 80,2 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 3,05         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,153        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,20         | 0,1710         | 0,1201                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,03         | 0,1696       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 93         | 84,5  | 94                  | 24,8 | 71         | 75,5 | 1,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 3,56         | 0,090         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,200        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,29         | 0,1147         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,03         | 0,1069       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 64         | 79,0  | 101                 | 26,6 | 86         | 85,1 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 1,41         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,174       | 0,051        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,07         | 0,2905         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,24         | 0,2811       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 38         | 80,9  | 42                  | 11,1 | 31         | 73,8 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 4,07         | 0,070         | Algorithm converged. | -0,104       | 0,245        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,38         | 0,4327         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,15         | 0,4295       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 77         | 85,6  | 95                  | 25,1 | 79         | 83,2 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,66         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,129        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,16         | 0,6534         | 0,7146                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,6548       |
|       |   | No   | 281      | 74,7 | 233        | 82,9  | 273                 | 72,0 | 214        | 78,4 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,04         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,111        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,1784         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,1773       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 58         | 78,4  | 65                  | 17,2 | 50         | 76,9 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,42         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,124       | 0,153        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,22         | 0,8374         | 0,7286                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,17         | 0,8376       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 29         | 85,3  | 31                  | 8,2  | 23         | 74,2 | 2,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 7,00         | 0,111         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,306        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,48         | 0,2747         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,12         | 0,2675       |
|       |   | Other  | 263      | 69,9 | 223        | 84,8  | 272                 | 71,8 | 220        | 80,9 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,07         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,103        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2308         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2315       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 127        | 87,0  | 141                 | 37,2 | 111        | 78,7 | 1,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 3,39         | 0,083         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,169        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,23         | 0,0657         | 0,2266                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,01         | 0,0634       |
|       |   | No   | 225      | 59,8 | 183        | 81,3  | 227                 | 59,9 | 182        | 80,2 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,72         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,084        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7550         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7553       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 97         | 81,5 | 121                 | 31,9 | 96         | 79,3 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,17         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,122        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,16         | 0,6713         | 0,6843                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,6720       |
|       |  | No    | 252      | 67,0 | 213        | 84,5 | 247                 | 65,2 | 197        | 79,8 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,20         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,115        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,15         | 0,1658         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,02         | 0,1647       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 11         | 73,3 | 16                  | 4,2  | 10         | 62,5 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 7,60         | 0,108         | Algorithm converged. | -0,218       | 0,434        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,91         | 0,5200         | 0,6415                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,39         | 0,5259       |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 299        | 84,0 | 352                 | 92,9 | 283        | 80,4 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 1,88         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,12         | 0,2124         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2120       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,5  | 15         | 88,2 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 6,02         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,202       | 0,181        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,23         | 0,9144         | 0,5503                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,26         | 0,9144       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 295        | 83,3 | 340                 | 89,7 | 268        | 78,8 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,97         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,013       | 0,103        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,14         | 0,1307         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1294       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 39         | 90,7 | 49                  | 12,9 | 40         | 81,6 | 2,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 7,72         | 0,091         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,230        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,31         | 0,2074         | 0,4801                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,06         | 0,2155       |
|       |  | No    | 328      | 87,2 | 271        | 82,6 | 319                 | 84,2 | 253        | 79,3 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 1,84         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,094        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12         | 0,2842         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2835       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 87         | 80,6 | 96                  | 25,3 | 73         | 76,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,55         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,159        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,23         | 0,4375         | 0,9008                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,09         | 0,4351       |
|       |  | No    | 263      | 69,9 | 223        | 84,8 | 272                 | 71,8 | 220        | 80,9 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,07         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,103        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2308         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2315       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,55         | -0,148        | Algorithm converged. | -0,497       | 0,201        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,53                               | 1,30         | 0,4172         | 0,3151                        | 1,20     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,88         | 0,4478       |
|       |  | No    | 360      | 95,7 | 302        | 83,9 | 360                 | 95,0 | 286        | 79,4 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,97         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,012       | 0,101        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,13         | 0,1240         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1236       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 34         | 72,3 | 53                  | 14,0 | 43         | 81,1 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 1,56         | -0,088        | Algorithm converged. | -0,254       | 0,078        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,11         | 0,3054         | 0,1100                        | 1,12     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,40         | 0,2995       |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 276        | 85,2 | 315                 | 83,1 | 250        | 79,4 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,25         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,001       | 0,117        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,15         | 0,0552         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0541       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                   | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 23         | 69,7 | 44                 | 11,6 | 36         | 81,8 | 0,51                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 1,49         | -0,121        | Algorithm converged. | -0,315       | 0,073        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,65                              | 1,11         | 0,2350         | 0,0879                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,53         | 0,2166       |
|           |   | No                   | 338      | 89,9 | 287        | 84,8 | 324                | 85,5 | 257        | 79,3 | 1,47                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 2,19         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,002       | 0,114        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                              | 1,15         | 0,0619         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0605       |
| 156 Hours | All   | n/a                  | 370      | 98,4 | 282        | 76,2 | 368                | 97,1 | 278        | 75,5 | 1,04                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,45         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,09         | 0,8309         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8310       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 143        | 77,7 | 184                | 48,5 | 144        | 78,3 | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,59         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,090       | 0,079        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,11         | 0,8999         | 0,6932                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,9000       |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 139        | 74,7 | 184                | 48,5 | 134        | 72,8 | 1,10                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,75         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,071       | 0,109        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,16         | 0,6771         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,6774       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                 | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170       | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                              | 1,32         | 0,7055         | 0,9295                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 203        | 81,5 | 255                | 67,3 | 201        | 78,8 | 1,19                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,84         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,097        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,13         | 0,4468         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,4473       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 53         | 64,6 | 74                 | 19,5 | 50         | 67,6 | 0,88                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,71         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,178       | 0,119        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,76                              | 1,20         | 0,6988         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,31         | 0,7002       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 14         | 53,8 | 22                 | 5,8  | 12         | 54,5 | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 3,04         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,290       | 0,276        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,59                              | 1,66         | 0,9613         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,71         | 0,9618       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 180      | 47,9 | 137        | 76,1 | 188                | 49,6 | 143        | 76,1 | 1,00                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,62         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,088        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,12         | 0,9915         | 0,8400                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9915       |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 145        | 76,3 | 180                | 47,5 | 135        | 75,0 | 1,07                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,73         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,101        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,14         | 0,7683         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,7684       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 152      | 40,4 | 118        | 77,6 | 140                | 36,9 | 108        | 77,1 | 1,03                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,78         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,091       | 0,101        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,14         | 0,9206         | 0,9752                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,13         | 0,9207       |
|           |   | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 164        | 75,2 | 228                | 60,2 | 170        | 74,6 | 1,04                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,59         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,087        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,12         | 0,8708         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,10         | 0,8710       |
|           | Body weight                                   | < 80 kg              | 230      | 61,2 | 172        | 74,8 | 218                | 57,5 | 162        | 74,3 | 1,03                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,57         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,076       | 0,085        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,12         | 0,9090         | 0,9087                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9091       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 110        | 78,6  | 150                 | 39,6 | 116        | 77,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,87         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,083       | 0,108        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,15         | 0,7993         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7998       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 23         | 85,2  | 34                  | 9,0  | 21         | 61,8 | 3,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 12,64        | 0,234         | Algorithm converged. | 0,023        | 0,445        | 1,38          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,88         | 0,0406         | 0,0938                        | 0,73     | Algorithm converged. | 0,53               | 0,99         | 0,0445       |
|       |  | A/H3                                     | 174      | 46,3 | 132        | 75,9  | 181                 | 47,8 | 137        | 75,7 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,64         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,091        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9699         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9700       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 118        | 74,7  | 139                 | 36,7 | 111        | 79,9 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,29         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,147       | 0,043        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,06         | 0,2873         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,21         | 0,2906       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 201      | 53,5 | 155        | 77,1  | 215                 | 56,7 | 158        | 73,5 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,90         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,17         | 0,3911         | 0,2443                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3924       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 118        | 74,7  | 139                 | 36,7 | 111        | 79,9 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,29         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,147       | 0,043        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,06         | 0,2873         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,21         | 0,2906       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 170      | 45,2 | 134        | 78,8  | 148                 | 39,1 | 114        | 77,0 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,89         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,109        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,15         | 0,7006         | 0,6987                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,10         | 0,7002       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 147        | 73,9  | 220                 | 58,0 | 164        | 74,5 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,50         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,091       | 0,077        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,8745         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,13         | 0,8746       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 49         | 73,1  | 64                  | 16,9 | 48         | 75,0 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,98         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,169       | 0,131        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,19         | 0,8075         | 0,7136                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,26         | 0,8084       |
|       |  | No                                       | 303      | 80,6 | 233        | 76,9  | 304                 | 80,2 | 230        | 75,7 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,56         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7196         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7198       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 107        | 80,5  | 131                 | 34,6 | 103        | 78,6 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,04         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,116        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,16         | 0,7133         | 0,6364                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,7137       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 109      | 29,0 | 83         | 76,1  | 94                  | 24,8 | 67         | 71,3 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,41         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,170        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,26         | 0,4348         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,10         | 0,4320       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 81       | 21,5 | 58         | 71,6  | 101                 | 26,6 | 76         | 75,2 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,61         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,166       | 0,093        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,14         | 0,5826         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,25         | 0,5805       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 34         | 72,3 | 42                  | 11,1 | 32         | 76,2 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 2,12         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,220       | 0,143        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,21         | 0,6778         |                               |          | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,82         | 1,35         | 0,6804        |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 66         | 73,3 | 95                  | 25,1 | 73         | 76,8 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,62         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,160       | 0,090        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,13         | 0,5821         | 0,4482                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,24         | 0,5821       |               |
|       |  | No   | 280      | 74,5 | 216        | 77,1 | 273                 | 72,0 | 205        | 75,1 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,66         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,13         | 0,5719         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,07         | 0,5719       |               |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 43         | 58,1 | 65                  | 17,2 | 41         | 63,1 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,61         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,212       | 0,113        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,20         | 0,5490         | 0,7223                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,83                 | 1,42         | 0,5515       |               |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 24         | 70,6 | 31                  | 8,2  | 21         | 67,7 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 3,28         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,196       | 0,253        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,44         | 0,8044         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,69                 | 1,33         | 0,8054       |               |
|       |  | Other  | 262      | 69,7 | 215        | 82,1 | 272                 | 71,8 | 216        | 79,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,83         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,093        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,4376         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,05         | 0,4384       |               |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 116        | 79,5 | 141                 | 37,2 | 108        | 76,6 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,07         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,124        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5596         | 0,5723                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85                 | 1,09         | 0,5596       |               |
|       |  | No   | 224      | 59,6 | 166        | 74,1 | 227                 | 59,9 | 170        | 74,9 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,47         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8488         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91                 | 1,13         | 0,8489       |               |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 86         | 72,3 | 121                 | 31,9 | 89         | 73,6 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,66         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,125       | 0,100        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,15         | 0,8229         | 0,6817                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,19         | 0,8232       |               |
|       |  | No   | 251      | 66,8 | 196        | 78,1 | 247                 | 65,2 | 189        | 76,5 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,66         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,089        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,12         | 0,6760         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,08         | 0,6762       |               |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 3,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 15,49        | 0,238         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,554        | 1,42          | Algorithm converged. | 0,86                               | 2,35         | 0,1680         | 0,1531                        | 0,70     | Algorithm converged. | 0,43                 | 1,16         | 0,1643       |               |
|       |  | No   | 355      | 94,4 | 270        | 76,1 | 352                 | 92,9 | 269        | 76,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,39         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,066       | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9094         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93                 | 1,09         | 0,9095       |               |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 28                  | 7,4  | 24         | 85,7 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 7,21         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,190       | 0,225        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,30         | 0,8658         | 0,9551                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,77                 | 1,24         | 0,8696       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |        | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No     | 354      | 94,1 | 268        | 75,7 | 340                 | 89,7 | 254        | 74,7 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,49         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,074        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,7604         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7604       |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 32         | 74,4 | 49                  | 12,9 | 33         | 67,3 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 3,50         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,114       | 0,256        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,44         | 0,4553         | 0,4585                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,18         | 0,4598       |
|           |   | No     | 327      | 87,0 | 250        | 76,5 | 319                 | 84,2 | 245        | 76,8 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,41         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,069       | 0,062        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,9163         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9164       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 108      | 28,7 | 67         | 62,0 | 96                  | 25,3 | 62         | 64,6 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,59         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,158       | 0,107        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,18         | 0,7061         | 0,5253                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,28         | 0,7072       |
|           |   | No     | 262      | 69,7 | 215        | 82,1 | 272                 | 71,8 | 216        | 79,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,83         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,093        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,4376         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,4384       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 8,62         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,380       | 0,266        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,37         | 0,7307         | 0,7037                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,57         | 0,7441       |
|           |   | No     | 359      | 95,5 | 273        | 76,0 | 360                 | 95,0 | 271        | 75,3 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,47         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,070        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,8107         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8108       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 47       | 12,5 | 34         | 72,3 | 53                  | 14,0 | 38         | 71,7 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,48         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,170       | 0,183        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,29         | 0,9430         | 0,9927                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,27         | 0,9434       |
|           |   | No     | 323      | 85,9 | 248        | 76,8 | 315                 | 83,1 | 240        | 76,2 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,49         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,10         | 0,8606         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8607       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 23         | 69,7 | 44                  | 11,6 | 36         | 81,8 | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 1,49         | -0,121        | Algorithm converged. | -0,315       | 0,073        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,11         | 0,2350         | 0,1667                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,53         | 0,2166       |
|           |   | No     | 337      | 89,6 | 259        | 76,9 | 324                 | 85,5 | 242        | 74,7 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,61         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5168         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,5166       |
| 168 Hours | All   | n/a    | 370      | 98,4 | 310        | 83,8 | 368                 | 97,1 | 301        | 81,8 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,69         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4741         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,4742       |
|           | Sex   | Male   | 184      | 48,9 | 160        | 87,0 | 185                 | 48,8 | 152        | 82,2 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,56         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,122        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,16         | 0,2035         | 0,3241                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2032       |
|           |   | Female | 186      | 49,5 | 150        | 80,6 | 183                 | 48,3 | 149        | 81,4 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,60         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,072        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09         | 0,8493         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,8495       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170       | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,9334                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 211        | 84,7 | 254                 | 67,0 | 209        | 82,3 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,92         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4582         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4587       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 67         | 81,7 | 74                  | 19,5 | 61         | 82,4 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,16         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,128       | 0,113        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,15         | 0,9061         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,17         | 0,9065       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 20         | 76,9 | 23                  | 6,1  | 16         | 69,6 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 5,21         | 0,074         | Algorithm converged. | -0,175       | 0,322        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,56         | 0,5652         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,64               | 1,27         | 0,5645       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 180      | 47,9 | 149        | 82,8 | 188                 | 49,6 | 159        | 84,6 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,52         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,058        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,07         | 0,6414         | 0,1667                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,12         | 0,6414       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 161        | 84,7 | 180                 | 47,5 | 142        | 78,9 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,53         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,137        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,18         | 0,1473         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,03         | 0,1448       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 152      | 40,4 | 134        | 88,2 | 140                 | 36,9 | 115        | 82,1 | 1,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 3,12         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,142        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,18         | 0,1522         | 0,2252                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,03         | 0,1480       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 176        | 80,7 | 228                 | 60,2 | 186        | 81,6 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,52         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,064        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,08         | 0,8196         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8197       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 230      | 61,2 | 193        | 83,9 | 218                 | 57,5 | 174        | 79,8 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,14         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,030       | 0,112        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,15         | 0,2623         | 0,3516                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,04         | 0,2607       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 117        | 83,6 | 150                 | 39,6 | 127        | 84,7 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,73         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,095       | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,09         | 0,7989         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,12         | 0,7990       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 23         | 85,2 | 34                  | 9,0  | 24         | 70,6 | 2,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 8,73         | 0,146         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,349        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,58         | 0,1692         | 0,4003                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,08         | 0,1817       |
|       |  | A/H3                 | 174      | 46,3 | 144        | 82,8 | 181                 | 47,8 | 144        | 79,6 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,10         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,113        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,15         | 0,4407         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,4417       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 133        | 84,2 | 139                 | 36,7 | 121        | 87,1 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,52         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,108       | 0,051        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,06         | 0,4802         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,14         | 0,4833       |
|       |  | Miscellaneous        | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 201      | 53,5 | 167        | 83,1 | 215                 | 56,7 | 168        | 78,1 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,24         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,125        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,17         | 0,2021         | 0,3587                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,03         | 0,2036       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 133        | 84,2  | 139                 | 36,7 | 121        | 87,1 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,52         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,108       | 0,051        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,06         | 0,4802         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,14         | 0,4833       |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 170      | 45,2 | 145        | 85,3  | 147                 | 38,8 | 120        | 81,6 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,37         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,119        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,15         | 0,3844         | 0,5784                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,3808       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 164        | 82,4  | 221                 | 58,3 | 181        | 81,9 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,71         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,078        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,10         | 0,8912         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,09         | 0,8914       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 55         | 82,1  | 63                  | 16,6 | 51         | 81,0 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,62         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,122       | 0,145        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,19         | 0,8675         | 0,8918                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,16         | 0,8679       |
|       |  | No   | 303      | 80,6 | 255        | 84,2  | 305                 | 80,5 | 250        | 82,0 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,79         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4715         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,4718       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 116        | 87,2  | 132                 | 34,8 | 113        | 85,6 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,32         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,099        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,12         | 0,7019         | 0,7669                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,7023       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 109      | 29,0 | 92         | 84,4  | 93                  | 24,5 | 74         | 79,6 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,86         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,155        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,21         | 0,3770         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,07         | 0,3721       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 65         | 80,2  | 101                 | 26,6 | 82         | 81,2 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,97         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,125       | 0,106        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,14         | 0,8731         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,17         | 0,8731       |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 37         | 78,7  | 42                  | 11,1 | 32         | 76,2 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 3,13         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,149       | 0,199        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,29         | 0,7758         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,21         | 0,7763       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 74         | 82,2  | 95                  | 25,1 | 77         | 81,1 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,28         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,100       | 0,123        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,16         | 0,8372         | 0,8747                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,13         | 0,8378       |
|       |  | No   | 280      | 74,5 | 236        | 84,3  | 273                 | 72,0 | 224        | 82,1 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,83         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4830         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4828       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 59         | 79,7  | 66                  | 17,4 | 51         | 77,3 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,59         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,112       | 0,161        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,23         | 0,7246         | 0,9204                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,15         | 0,7245       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 28         | 82,4  | 31                  | 8,2  | 26         | 83,9 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 3,30         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,197       | 0,167        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,22         | 0,8703         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,27         | 0,8715       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Other | 262      | 69,7 | 223        | 85,1 | 271                 | 71,5 | 224        | 82,7 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 1,91                     | 0,025         | Algorithm converged. | -0,038        | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4403         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,05         | 0,4411        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 123        | 84,2 | 142                 | 37,5 | 116        | 81,7 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 2,22                     | 0,026         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,112        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,15         | 0,5644         | 0,8708                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,08         | 0,5645        |
|       |  | No    | 224      | 59,6 | 187        | 83,5 | 226                 | 59,6 | 185        | 81,9 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69         | 1,83                     | 0,016         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,086        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6491         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,07         | 0,6495        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 99         | 83,2 | 120                 | 31,7 | 101        | 84,2 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47         | 1,85                     | -0,010        | Algorithm converged. | -0,103        | 0,084        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,8387         | 0,4517                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,13         | 0,8390        |
|       |  | No    | 251      | 66,8 | 211        | 84,1 | 248                 | 65,4 | 200        | 80,6 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80         | 2,01                     | 0,034         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,101        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3172         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,04         | 0,3169        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 3,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52         | 20,37                    | 0,200         | Algorithm converged. | -0,094        | 0,494        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,96         | 0,2089         | 0,2217                        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,51         | 1,16         | 0,2029        |
|       |  | No    | 355      | 94,4 | 297        | 83,7 | 353                 | 93,1 | 291        | 82,4 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,62                     | 0,012         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,6639         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05         | 0,6640        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 13         | 81,3 | 28                  | 7,4  | 23         | 82,1 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19         | 4,60                     | -0,009        | Algorithm converged. | -0,247        | 0,229        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,32         | 0,9415         | 0,8077                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,35         | 0,9418        |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 297        | 83,9 | 340                 | 89,7 | 278        | 81,8 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78         | 1,73                     | 0,021         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,077        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4567         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04         | 0,4563        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 37         | 86,0 | 50                  | 13,2 | 43         | 86,0 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31         | 3,25                     | 0,000         | Algorithm converged. | -0,141        | 0,142        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,18         | 0,9949         | 0,7585                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,18         | 0,9949        |
|       |  | No    | 327      | 87,0 | 273        | 83,5 | 318                 | 83,9 | 258        | 81,1 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78         | 1,76                     | 0,024         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4339         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,04         | 0,4336        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 87         | 80,6 | 97                  | 25,6 | 77         | 79,4 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54         | 2,13                     | 0,012         | Algorithm converged. | -0,098        | 0,122        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,16         | 0,8341         | 0,8547                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,13         | 0,8342        |
|       |  | No    | 262      | 69,7 | 223        | 85,1 | 271                 | 71,5 | 224        | 82,7 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75         | 1,91                     | 0,025         | Algorithm converged. | -0,038        | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4403         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,05         | 0,4411        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 26,89        | 0,034         | Algorithm converged. | -0,251       | 0,319        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,43         | 0,8159         | 0,9269        | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,70               | 1,33         | 0,8160       |
|           |   | No                   | 359      | 95,5 | 300        | 83,6 | 360                 | 95,0 | 294        | 81,7 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,68         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,5019         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5021       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 37         | 78,7 | 53                  | 14,0 | 44         | 83,0 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 2,06         | -0,043        | Algorithm converged. | -0,198       | 0,112        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,15         | 0,5879         | 0,3933        | 1,05                          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,28         | 0,5866       |
|           |   | No                   | 323      | 85,9 | 273        | 84,5 | 315                 | 83,1 | 257        | 81,6 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,87         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,088        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,3242         |               | 0,97                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3237       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 35         | 79,5 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 2,37         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,227       | 0,151        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,22         | 0,6955         | 0,5391        | 1,05                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,34         | 0,6936       |
|           |   | No                   | 337      | 89,6 | 285        | 84,6 | 324                 | 85,5 | 266        | 82,1 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,80         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,3948         |               | 0,97                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3942       |
| 180 Hours | All   | n/a                  | 369      | 98,1 | 287        | 77,8 | 366                 | 96,6 | 280        | 76,5 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,52         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6807         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6808       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 142        | 77,2 | 183                 | 48,3 | 148        | 80,9 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,32         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,120       | 0,046        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,06         | 0,3844         | 0,1062        | 1,05                          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,16         | 0,3847       |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 145        | 78,4 | 183                 | 48,3 | 132        | 72,1 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,26         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,150        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,22         | 0,1664         |               | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,04         | 0,1654       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,04         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,285       | 0,213        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,28         | 0,7768         | 0,8607        | 1,04                          | Algorithm converged. | 0,78               | 1,39         | 0,7763       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 204        | 81,9 | 254                 | 67,0 | 199        | 78,3 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,94         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3144         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3148       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 81       | 21,5 | 57         | 70,4 | 73                  | 19,3 | 53         | 72,6 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,81         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,165       | 0,120        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,18         | 0,7591         |               | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,26         | 0,7602       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 15         | 57,7 | 22                  | 5,8  | 13         | 59,1 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 2,99         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,294       | 0,266        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,60                               | 1,58         | 0,9219         |               | 1,02                          | Algorithm converged. | 0,63               | 1,65         | 0,9228       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 179      | 47,6 | 144        | 80,4 | 188                 | 49,6 | 145        | 77,1 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,02         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,117        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,16         | 0,4367         | 0,5355        | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,07         | 0,4378       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name                                     | Level               | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 143        | 75,3  | 178                 | 47,0 | 135        | 75,8 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,56         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,082        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,8971         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,13         | 0,8973       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 151      | 40,2 | 125        | 82,8  | 140                 | 36,9 | 113        | 80,7 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,08         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,110        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,14         | 0,6489         | 0,8034        | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6486       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 162        | 74,3  | 226                 | 59,6 | 167        | 73,9 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,56         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,086        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,12         | 0,9199         |               | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9200       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 229      | 60,9 | 177        | 77,3  | 216                 | 57,0 | 164        | 75,9 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,67         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,092        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,7338         | 0,9809        | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,09         | 0,7338       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 110        | 78,6  | 150                 | 39,6 | 116        | 77,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,87         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,083       | 0,108        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,15         | 0,7993         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7998       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 20         | 74,1  | 34                  | 9,0  | 23         | 67,6 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 4,19         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,292        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,51         | 0,5809         | 0,1692        | 0,91                          | Algorithm converged. | 0,66               | 1,26         | 0,5877       |
|       |  | A/H3                | 173      | 46,0 | 127        | 73,4  | 180                 | 47,5 | 143        | 79,4 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,17         | -0,060        | Algorithm converged. | -0,149       | 0,028        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,04         | 0,1837         |               | 1,08                          | Algorithm converged. | 0,96               | 1,22         | 0,1820       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 131        | 82,9  | 138                 | 36,4 | 105        | 76,1 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,70         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,160        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,23         | 0,1512         |               | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1458       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |               | 0,79                          | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 200      | 53,2 | 147        | 73,5  | 214                 | 56,5 | 166        | 77,6 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,26         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,124       | 0,042        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,06         | 0,3372         | 0,1492        | 1,06                          | Algorithm converged. | 0,95               | 1,18         | 0,3358       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 131        | 82,9  | 138                 | 36,4 | 105        | 76,1 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,70         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,160        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,23         | 0,1512         |               | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1458       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |               | 0,79                          | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 170      | 45,2 | 137        | 80,6  | 147                 | 38,8 | 114        | 77,6 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,07         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,120        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,16         | 0,5091         | 0,5704        | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,08         | 0,5073       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 198      | 52,7 | 149        | 75,3  | 219                 | 57,8 | 166        | 75,8 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,52         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,077        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,11         | 0,8969         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,8970       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE            | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 50         | 74,6 | 62                  | 16,4 | 45         | 72,6 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,43         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,132       | 0,173        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,26         | 0,7925         | 0,9112                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,20         | 0,7929       |
|       |   | No   | 302      | 80,3 | 237        | 78,5 | 304                 | 80,2 | 235        | 77,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,57         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7277         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,7279       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 107        | 80,5 | 131                 | 34,6 | 102        | 77,9 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,12         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,124        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17         | 0,6050         | 0,8828                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,6053       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 86         | 79,6 | 93                  | 24,5 | 73         | 78,5 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,12         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,102       | 0,124        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,17         | 0,8439         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,14         | 0,8439       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 58         | 71,6 | 101                 | 26,6 | 74         | 73,3 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,77         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,147       | 0,114        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,17         | 0,8035         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,23         | 0,8034       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 36         | 76,6 | 41                  | 10,8 | 31         | 75,6 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,82         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,169       | 0,189        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,28         | 0,9139         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,25         | 0,9143       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 67         | 74,4 | 95                  | 25,1 | 75         | 78,9 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,54         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,167       | 0,077        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,11         | 0,4705         | 0,2827                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,24         | 0,4698       |
|       |   | No   | 279      | 74,2 | 220        | 78,9 | 271                 | 71,5 | 205        | 75,6 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,79         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,102        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,14         | 0,3704         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,3700       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 46         | 63,0 | 65                  | 17,2 | 44         | 67,7 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 1,64         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,205       | 0,112        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,19         | 0,5636         | 0,7011                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,37         | 0,5660       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 26         | 76,5 | 30                  | 7,9  | 22         | 73,3 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 3,67         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,182       | 0,244        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,39         | 0,7734         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,28         | 0,7741       |
|       |   | Other  | 262      | 69,7 | 215        | 82,1 | 271                 | 71,5 | 214        | 79,0 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,87         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3672         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,3679       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 116        | 79,5 | 141                 | 37,2 | 108        | 76,6 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,07         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,124        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5596         | 0,6814                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,09         | 0,5596       |
|       |   | No   | 223      | 59,3 | 171        | 76,7 | 225                 | 59,4 | 172        | 76,4 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,57         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,076       | 0,081        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,9528         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9528       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 91         | 76,5 | 120                 | 31,7 | 92         | 76,7 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,80         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,109       | 0,105        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,15         | 0,9715         | 0,7452                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,15         | 0,9715       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 250      | 66,5 | 196        | 78,4 | 246                 | 64,9 | 188        | 76,4  | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 1,71         | 0,020         | Algorithm converged.  | -0,054       | 0,093        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,13         | 0,5987         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,07         | 0,5989       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 15                  | 4,0  | 7          | 46,7  | 4,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,90                     | 23,14        | 0,333         | Algorithm converged.  | 0,010        | 0,657        | 1,71          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 3,12         | 0,0769         | 0,0567                        | 0,58     | Algorithm converged.  | 0,32               | 1,06         | 0,0625       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 275        | 77,7 | 351                 | 92,6 | 273        | 77,8  | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,42         | -0,001        | Algorithm converged.  | -0,062       | 0,060        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,92                               | 1,08         | 0,9760         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,08         | 0,9760       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 11         | 68,8 | 28                  | 7,4  | 24         | 85,7  | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 1,64         | -0,170        | Algorithm converged.  | -0,431       | 0,092        | 0,80          | Algorithm converged.  | 0,56                               | 1,15         | 0,2341         | 0,1409                        | 1,25     | Algorithm converged.  | 0,87               | 1,79         | 0,1846       |
|       |  | No    | 353      | 93,9 | 276        | 78,2 | 338                 | 89,2 | 256        | 75,7  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 1,64         | 0,024         | Algorithm converged.  | -0,038       | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,12         | 0,4456         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,05         | 0,4452       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 31         | 72,1 | 49                  | 12,9 | 38         | 77,6  | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 1,93         | -0,055        | Algorithm converged.  | -0,232       | 0,123        | 0,93          | Algorithm converged.  | 0,73                               | 1,18         | 0,5501         | 0,4300                        | 1,08     | Algorithm converged.  | 0,85               | 1,37         | 0,5486       |
|       |  | No    | 326      | 86,7 | 256        | 78,5 | 317                 | 83,6 | 242        | 76,3  | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 1,64         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,043       | 0,086        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,12         | 0,5075         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,06         | 0,5074       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 107      | 28,5 | 72         | 67,3 | 95                  | 25,1 | 66         | 69,5  | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 1,64         | -0,022        | Algorithm converged.  | -0,150       | 0,107        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,80                               | 1,17         | 0,7387         | 0,5030                        | 1,03     | Algorithm converged.  | 0,86               | 1,25         | 0,7398       |
|       |  | No    | 262      | 69,7 | 215        | 82,1 | 271                 | 71,5 | 214        | 79,0  | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,87         | 0,031         | Algorithm converged.  | -0,036       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,13         | 0,3672         |                               | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,05         | 0,3679       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3938       |
|       |  | No    | 358      | 95,2 | 277        | 77,4 | 358                 | 94,5 | 272        | 76,0  | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 1,53         | 0,014         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,10         | 0,6586         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,06         | 0,6588       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 34         | 73,9 | 53                  | 14,0 | 41         | 77,4  | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33                     | 2,08         | -0,034        | Algorithm converged.  | -0,204       | 0,135        | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,76                               | 1,20         | 0,6916         | 0,5603                        | 1,05     | Algorithm converged.  | 0,84               | 1,31         | 0,6914       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |        |      |                      |      |      |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|--------|------|----------------------|------|------|--------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk                                 |              |              |               | Relative Risk      |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |        |      |                      |      |      |        |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |      |                      |      |      |        |
|           |   | No                   | 323      | 85,9 | 253        | 78,3 | 313                 | 82,6 | 239        | 76,4 | 1,12                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77         | 1,62         | 0,020         |                    | Algorithm converged.               | -0,045       | 0,085          | 1,03          |                               | Algorithm converged. | 0,94               | 1,12         | 0,5532       |        | 0,97 | Algorithm converged. | 0,90 | 1,06 | 0,5531 |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 24         | 72,7 | 44                  | 11,6 | 30         | 68,2 | 1,24                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46         | 3,36         | 0,045         |                    | Algorithm converged.               | -0,160       | 0,250          | 1,07          |                               | Algorithm converged. | 0,80               | 1,43         | 0,6633       | 0,7154 | 0,94 | Algorithm converged. | 0,70 | 1,25 | 0,6683 |
|           |   | No                   | 336      | 89,4 | 263        | 78,3 | 322                 | 85,0 | 250        | 77,6 | 1,04                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72         | 1,50         | 0,006         |                    | Algorithm converged.               | -0,057       | 0,070          | 1,01          |                               | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,8445       |        | 0,99 | Algorithm converged. | 0,91 | 1,08 | 0,8446 |
| 192 Hours | All   | n/a                  | 369      | 98,1 | 304        | 82,4 | 366                 | 96,6 | 296        | 80,9 | 1,11                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 1,61         | 0,015         |                    | Algorithm converged.               | -0,041       | 0,071          | 1,02          |                               | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,5971       |        | 0,98 | Algorithm converged. | 0,92 | 1,05 | 0,5972 |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 152        | 82,6 | 183                 | 48,3 | 146        | 79,8 | 1,20                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 2,03         | 0,028         |                    | Algorithm converged.               | -0,052       | 0,108          | 1,04          |                               | Algorithm converged. | 0,94               | 1,14         | 0,4886       | 0,6431 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,88 | 1,07 | 0,4888 |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 152        | 82,2 | 183                 | 48,3 | 150        | 82,0 | 1,01                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59         | 1,73         | 0,002         |                    | Algorithm converged.               | -0,076       | 0,080          | 1,00          |                               | Algorithm converged. | 0,91               | 1,10         | 0,9611       |        | 1,00 | Algorithm converged. | 0,91 | 1,10 | 0,9612 |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 11         | 64,7 | 6,55                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68         | 63,33        | 0,276         |                    | Algorithm converged.               | 0,007        | 0,545          | 1,43          |                               | Algorithm converged. | 0,97               | 2,10         | 0,0702       | 0,2287 | 0,70 | Algorithm converged. | 0,48 | 1,03 | 0,0816 |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 206        | 82,7 | 254                 | 67,0 | 211        | 83,1 | 0,98                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61         | 1,55         | -0,003        |                    | Algorithm converged.               | -0,069       | 0,062          | 1,00          |                               | Algorithm converged. | 0,92               | 1,08         | 0,9194       |        | 1,00 | Algorithm converged. | 0,93 | 1,09 | 0,9194 |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 81       | 21,5 | 64         | 79,0 | 73                  | 19,3 | 58         | 79,5 | 0,97                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45         | 2,12         | -0,004        |                    | Algorithm converged.               | -0,133       | 0,124          | 0,99          |                               | Algorithm converged. | 0,85               | 1,17         | 0,9464       |        | 1,01 | Algorithm converged. | 0,86 | 1,18 | 0,9466 |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 22         | 84,6 | 22                  | 5,8  | 16         | 72,7 | 2,06                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50         | 8,53         | 0,119         |                    | Algorithm converged.               | -0,113       | 0,351          | 1,16          |                               | Algorithm converged. | 0,86               | 1,58         | 0,3288       |        | 0,86 | Algorithm converged. | 0,63 | 1,16 | 0,3173 |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 179      | 47,6 | 150        | 83,8 | 188                 | 49,6 | 148        | 78,7 | 1,40                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82         | 2,37         | 0,051         |                    | Algorithm converged.               | -0,029       | 0,130          | 1,06          |                               | Algorithm converged. | 0,96               | 1,17         | 0,2131       | 0,2083 | 0,94 | Algorithm converged. | 0,85 | 1,04 | 0,2142 |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 154        | 81,1 | 178                 | 47,0 | 148        | 83,1 | 0,87                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51         | 1,48         | -0,021        |                    | Algorithm converged.               | -0,099       | 0,057          | 0,97          |                               | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,6003       |        | 1,03 | Algorithm converged. | 0,93 | 1,13 | 0,6014 |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 151      | 40,2 | 128        | 84,8 | 140                 | 36,9 | 115        | 82,1 | 1,21                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 2,25         | 0,026         |                    | Algorithm converged.               | -0,059       | 0,112          | 1,03          |                               | Algorithm converged. | 0,93               | 1,14         | 0,5480       | 0,7385 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,87 | 1,07 | 0,5472 |
|           |   | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 176        | 80,7 | 226                 | 59,6 | 181        | 80,1 | 1,04                               |                    |                          |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65         | 1,67         | 0,006         |                    | Algorithm converged.               | -0,067       | 0,080          | 1,01          |                               | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8640       |        | 0,99 | Algorithm converged. | 0,90 | 1,09 | 0,8641 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 229      | 60,9 | 191        | 83,4  | 216                 | 57,0 | 175        | 81,0 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,92         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,095        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5111         | 0,6945                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,5105       |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 113        | 80,7  | 150                 | 39,6 | 121        | 80,7 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,80         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,090       | 0,091        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9918         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9918       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 24         | 88,9  | 34                  | 9,0  | 27         | 79,4 | 2,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 8,93         | 0,095         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,275        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,39         | 0,3085         | 0,6076                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,11         | 0,3247       |
|       |  | A/H3                                     | 173      | 46,0 | 144        | 83,2  | 180                 | 47,5 | 143        | 79,4 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,20         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,16         | 0,3606         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,05         | 0,3616       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 127        | 80,4  | 138                 | 36,4 | 114        | 82,6 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,56         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,111       | 0,066        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,08         | 0,6216         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,15         | 0,6234       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,39         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,331       | 0,254        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,36         | 0,7952         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,49         | 0,7961       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 200      | 53,2 | 168        | 84,0  | 214                 | 56,5 | 170        | 79,4 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,25         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,120        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,16         | 0,2299         | 0,4822                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,04         | 0,2315       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 127        | 80,4  | 138                 | 36,4 | 114        | 82,6 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,56         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,111       | 0,066        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,08         | 0,6216         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,15         | 0,6234       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,39         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,331       | 0,254        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,36         | 0,7952         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,49         | 0,7961       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 170      | 45,2 | 142        | 83,5  | 147                 | 38,8 | 115        | 78,2 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,48         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,140        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,19         | 0,2356         | 0,2522                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,04         | 0,2305       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 198      | 52,7 | 161        | 81,3  | 219                 | 57,8 | 181        | 82,6 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,51         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,087       | 0,061        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,08         | 0,7235         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,11         | 0,7233       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 55         | 82,1  | 62                  | 16,4 | 51         | 82,3 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,44         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,134       | 0,130        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,17         | 0,9801         | 0,7845                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,18         | 0,9801       |
|       |  | No                                       | 302      | 80,3 | 249        | 82,5  | 304                 | 80,2 | 245        | 80,6 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,71         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5557         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5560       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 114        | 85,7  | 131                 | 34,6 | 110        | 84,0 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,25         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,104        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,6928         | 0,9882                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,08         | 0,6932       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 28,7 | 86         | 79,6  | 93                  | 24,5 | 72         | 77,4 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,24         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,092       | 0,136        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,19         | 0,7044         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,12         | 0,7039       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 68         | 84,0 | 101                 | 26,6 | 82         | 81,2 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 2,63         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,083        | 0,138        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,18         | 0,6238         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,11         | 0,6275       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 36         | 76,6 | 41                  | 10,8 | 32         | 78,0 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 2,51         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,190        | 0,161        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,23         | 0,8708         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,28         | 0,8718       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 78         | 86,7 | 95                  | 25,1 | 78         | 82,1 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 3,16         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,150        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,19         | 0,3928         | 0,5336                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,07         | 0,3950       |
|       |   | No   | 279      | 74,2 | 226        | 81,0 | 271                 | 71,5 | 218        | 80,4 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,58         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,060        | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8676         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,08         | 0,8677       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 59         | 80,8 | 65                  | 17,2 | 50         | 76,9 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 2,87         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,098        | 0,176        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,25         | 0,5772         | 0,9188                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,13         | 0,5761       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 27         | 79,4 | 30                  | 7,9  | 24         | 80,0 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 3,27         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,203        | 0,192        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,27         | 0,9534         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,29         | 0,9538       |
|       |   | Other  | 262      | 69,7 | 218        | 83,2 | 271                 | 71,5 | 222        | 81,9 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,71         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6953         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6957       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 121        | 82,9 | 141                 | 37,2 | 114        | 80,9 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,09         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,069        | 0,109        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,14         | 0,6565         | 0,8852                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6566       |
|       |   | No   | 223      | 59,3 | 183        | 82,1 | 225                 | 59,4 | 182        | 80,9 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,74         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,060        | 0,084        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7491         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7494       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 102        | 85,7 | 120                 | 31,7 | 100        | 83,3 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,42         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,068        | 0,115        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,15         | 0,6110         | 0,8422                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,08         | 0,6116       |
|       |   | No   | 250      | 66,5 | 202        | 80,8 | 246                 | 64,9 | 196        | 79,7 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,67         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,081        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7531         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7533       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 3,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 20,37        | 0,200         | Algorithm converged. | -0,094        | 0,494        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,96         | 0,2089         | 0,2115                        | 0,77     | Algorithm converged. | 0,51               | 1,16         | 0,2029       |
|       |   | No   | 354      | 94,1 | 291        | 82,2 | 351                 | 92,6 | 286        | 81,5 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,54         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,064        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,08         | 0,8037         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,8038       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 5,64         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,216       | 0,181        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,23         | 0,8605         | 0,7049                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,28         | 0,8591       |
|           |  | No    | 353      | 93,9 | 290        | 82,2 | 338                 | 89,2 | 271        | 80,2 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,67         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5072         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5069       |
|           | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 35         | 81,4 | 49                  | 12,9 | 42         | 85,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 2,21         | -0,043        | Algorithm converged. | -0,195       | 0,109        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,14         | 0,5797         | 0,4168                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,26         | 0,5779       |
|           |  | No    | 326      | 86,7 | 269        | 82,5 | 317                 | 83,6 | 254        | 80,1 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,74         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4376         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4373       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 107      | 28,5 | 86         | 80,4 | 95                  | 25,1 | 74         | 77,9 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,29         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,088       | 0,137        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,19         | 0,6660         | 0,8491                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,12         | 0,6655       |
|           |  | No    | 262      | 69,7 | 218        | 83,2 | 271                 | 71,5 | 222        | 81,9 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,71         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,052       | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6953         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6957       |
|           | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 4,39         | -0,114        | Algorithm converged. | -0,527       | 0,300        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,55         | 0,5913         | 0,5478                        | 1,18     | Algorithm converged. | 0,65               | 2,15         | 0,6086       |
|           |  | No    | 358      | 95,2 | 297        | 83,0 | 358                 | 94,5 | 290        | 81,0 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,67         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4962         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,4964       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 38         | 82,6 | 53                  | 14,0 | 46         | 86,8 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 2,17         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,184       | 0,101        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,13         | 0,5670         | 0,3925                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,24         | 0,5645       |
|           |  | No    | 323      | 85,9 | 266        | 82,4 | 313                 | 82,6 | 250        | 79,9 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,75         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,086        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4248         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4244       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 33       | 8,8  | 24         | 72,7 | 44                  | 11,6 | 32         | 72,7 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,76         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,201       | 0,201        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,32         | 1,0000         | 0,9107                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,32         | 1,0000       |
|           |  | No    | 336      | 89,4 | 280        | 83,3 | 322                 | 85,0 | 264        | 82,0 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,65         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,071        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,6487         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,6487       |
| 204 Hours | All  | n/a   | 369      | 98,1 | 151        | 40,9 | 366                 | 96,6 | 170        | 46,4 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,07         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,127       | 0,016        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,04         | 0,1317         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,34         | 0,1312       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Sex                                      | Male                 | 184      | 48,9 | 80         | 43,5 | 183                 | 48,3 | 83         | 45,4 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,40         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,120       | 0,083        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,21         | 0,7175         | 0,3070                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,31         | 0,7178       |
|       |  | Female               | 185      | 49,2 | 71         | 38,4 | 183                 | 48,3 | 87         | 47,5 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,04         | -0,092        | Algorithm converged. | -0,192       | 0,009        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,02         | 0,0775         |                               | 1,24     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,57         | 0,0762       |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 6          | 46,2 | 17                  | 4,5  | 8          | 47,1 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 4,10         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,369       | 0,351        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,45                               | 2,13         | 0,9608         | 0,8244                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,47               | 2,21         | 0,9614       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 109        | 43,8 | 254                 | 67,0 | 121        | 47,6 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,22         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,126       | 0,048        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,11         | 0,3853         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,32         | 0,3851       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 81       | 21,5 | 27         | 33,3 | 73                  | 19,3 | 30         | 41,1 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,38         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,230       | 0,075        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,54                               | 1,23         | 0,3200         |                               | 1,23     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,86         | 0,3207       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 9          | 34,6 | 22                  | 5,8  | 11         | 50,0 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 1,69         | -0,154        | Algorithm converged. | -0,432       | 0,124        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,35                               | 1,36         | 0,2846         |                               | 1,44     | Algorithm converged. | 0,74               | 2,83         | 0,2864       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 178      | 47,6 | 74         | 41,3 | 188                 | 49,6 | 85         | 45,2 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,29         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,140       | 0,063        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,16         | 0,4552         | 0,6574                        | 1,09     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,38         | 0,4549       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 77         | 40,5 | 178                 | 47,0 | 85         | 47,8 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,13         | -0,072        | Algorithm converged. | -0,174       | 0,029        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,07         | 0,1635         |                               | 1,18     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,48         | 0,1634       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 151      | 40,2 | 51         | 33,8 | 140                 | 36,9 | 68         | 48,6 | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 0,87         | -0,148        | Algorithm converged. | -0,260       | -0,036       | 0,70          | Algorithm converged. | 0,53                               | 0,92         | 0,0113         | 0,0309                        | 1,44     | Algorithm converged. | 1,09               | 1,90         | 0,0104       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 100        | 45,9 | 226                 | 59,6 | 102        | 45,1 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,50         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,100        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,25         | 0,8758         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,21         | 0,8759       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 229      | 60,9 | 82         | 35,8 | 216                 | 57,0 | 101        | 46,8 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 0,93         | -0,110        | Algorithm converged. | -0,201       | -0,019       | 0,77          | Algorithm converged. | 0,61                               | 0,96         | 0,0197         | 0,0456                        | 1,31     | Algorithm converged. | 1,04               | 1,63         | 0,0191       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 69         | 49,3 | 150                 | 39,6 | 69         | 46,0 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,81         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,082       | 0,148        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,36         | 0,5754         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,19         | 0,5762       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 12         | 44,4 | 34                  | 9,0  | 15         | 44,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 2,80         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,248       | 0,254        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,78         | 0,9796         | 0,9256                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,56               | 1,75         | 0,9798       |
|       |  | A/H3                 | 173      | 46,0 | 62         | 35,8 | 180                 | 47,5 | 78         | 43,3 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,12         | -0,075        | Algorithm converged. | -0,177       | 0,027        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,07         | 0,1524         |                               | 1,21     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,57         | 0,1507       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 72         | 45,6 | 138                 | 36,4 | 70         | 50,7 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,29         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,166       | 0,062        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,14         | 0,3751         |                               | 1,11     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,41         | 0,3766       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |               |                    |              |              |               |  |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|--|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |               |                    |              |              |               |  |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |  |                      |      |      |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 22         | 30,1 | 65                  | 17,2 | 27         | 41,5 | 0,61                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30               | 1,23         | -0,114       |               | Algorithm converged. | -0,273                             | 0,045        | 0,73           |                               |          | 0,46          | 1,14               | 0,1650       | 0,6275       | 1,38          |  | Algorithm converged. | 0,88 | 2,17 | 0,1639 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 14         | 41,2 | 30                  | 7,9  | 14         | 46,7 | 0,80                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30               | 2,15         | -0,055       |               | Algorithm converged. | -0,298                             | 0,188        | 0,88           |                               |          | 0,51          | 1,54               | 0,6583       |              | 1,13          |  | Algorithm converged. | 0,65 | 1,97 | 0,6611 |
|       |  | Other  | 262      | 69,7 | 115        | 43,9 | 271                 | 71,5 | 129        | 47,6 | 0,86                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61               | 1,21         | -0,037       |               | Algorithm converged. | -0,122                             | 0,047        | 0,92           |                               |          | 0,77          | 1,11               | 0,3910       |              | 1,08          |  | Algorithm converged. | 0,90 | 1,31 | 0,3907 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 62         | 42,5 | 141                 | 37,2 | 71         | 50,4 | 0,73                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46               | 1,16         | -0,079       |               | Algorithm converged. | -0,194                             | 0,036        | 0,84           |                               |          | 0,66          | 1,08               | 0,1816       | 0,6670       | 1,19          |  | Algorithm converged. | 0,92 | 1,52 | 0,1811 |
|       |  | No   | 223      | 59,3 | 89         | 39,9 | 225                 | 59,4 | 99         | 44,0 | 0,85                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58               | 1,23         | -0,041       |               | Algorithm converged. | -0,132                             | 0,050        | 0,91           |                               |          | 0,73          | 1,13               | 0,3812       |              | 1,10          |  | Algorithm converged. | 0,89 | 1,37 | 0,3810 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 49         | 41,2 | 120                 | 31,7 | 57         | 47,5 | 0,77                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46               | 1,29         | -0,063       |               | Algorithm converged. | -0,189                             | 0,062        | 0,87           |                               |          | 0,65          | 1,15               | 0,3267       | 0,8915       | 1,15          |  | Algorithm converged. | 0,87 | 1,53 | 0,3262 |
|       |  | No   | 250      | 66,5 | 102        | 40,8 | 246                 | 64,9 | 113        | 45,9 | 0,81                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57               | 1,16         | -0,051       |               | Algorithm converged. | -0,138                             | 0,036        | 0,89           |                               |          | 0,73          | 1,09               | 0,2493       |              | 1,13          |  | Algorithm converged. | 0,92 | 1,38 | 0,2490 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 3          | 20,0 | 15                  | 4,0  | 4          | 26,7 | 0,69                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12               | 3,79         | -0,067       |               | Algorithm converged. | -0,368                             | 0,235        | 0,75           |                               |          | 0,20          | 2,79               | 0,6680       | -            | 1,33          |  | Algorithm converged. | 0,36 | 4,97 | 0,6713 |
|       |  | No   | 354      | 94,1 | 148        | 41,8 | 351                 | 92,6 | 166        | 47,3 | 0,80                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59               | 1,08         | -0,055       |               | Algorithm converged. | -0,128                             | 0,018        | 0,88           |                               |          | 0,75          | 1,04               | 0,1436       |              | 1,13          |  | Algorithm converged. | 0,96 | 1,33 | 0,1431 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 16       | 4,3  | 5          | 31,3 | 28                  | 7,4  | 14         | 50,0 | 0,45                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13               | 1,65         | -0,188       |               | Algorithm converged. | -0,481                             | 0,106        | 0,63           |                               |          | 0,28          | 1,41               | 0,2588       | 0,3703       | 1,60          |  | Algorithm converged. | 0,71 | 3,62 | 0,2325 |
|       |  | No   | 353      | 93,9 | 146        | 41,4 | 338                 | 89,2 | 156        | 46,2 | 0,82                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61               | 1,11         | -0,048       |               | Algorithm converged. | -0,122                             | 0,026        | 0,90           |                               |          | 0,76          | 1,06               | 0,2044       |              | 1,12          |  | Algorithm converged. | 0,94 | 1,32 | 0,2044 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes  | 43       | 11,4 | 19         | 44,2 | 49                  | 12,9 | 25         | 51,0 | 0,76                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33               | 1,73         | -0,068       |               | Algorithm converged. | -0,272                             | 0,136        | 0,87           |                               |          | 0,56          | 1,34               | 0,5157       | 0,9270       | 1,15          |  | Algorithm converged. | 0,75 | 1,78 | 0,5149 |
|       |  | No   | 326      | 86,7 | 132        | 40,5 | 317                 | 83,6 | 145        | 45,7 | 0,81                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59               | 1,10         | -0,053       |               | Algorithm converged. | -0,129                             | 0,024        | 0,89           |                               |          | 0,74          | 1,06               | 0,1795       |              | 1,13          |  | Algorithm converged. | 0,95 | 1,35 | 0,1792 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |  | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |  |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes                  | 107      | 28,5 | 36         | 33,6 | 95                  | 25,1 | 41         | 43,2 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,18         | -0,095        | Algorithm converged. | -0,229       | 0,039        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,55                               | 1,11         | 0,1659         | 0,4075                                     | 1,28     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,82         | 0,1657       |
|           |   | No                   | 262      | 69,7 | 115        | 43,9 | 271                 | 71,5 | 129        | 47,6 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,21         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,047        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,11         | 0,3910         |  | 1,08     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,31         | 0,3907       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 6          | 54,5 | 8                   | 2,1  | 4          | 50,0 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 7,44         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,409       | 0,500        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,45                               | 2,63         | 0,8460         | 0,6203                                     | 0,92     | Algorithm converged. | 0,38               | 2,21         | 0,8488       |
|           |   | No                   | 358      | 95,2 | 145        | 40,5 | 358                 | 94,5 | 166        | 46,4 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,06         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,131       | 0,014        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,03         | 0,1143         |  | 1,14     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,35         | 0,1136       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 14         | 30,4 | 53                  | 14,0 | 24         | 45,3 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,21         | -0,148        | Algorithm converged. | -0,337       | 0,040        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,40                               | 1,14         | 0,1400         | 0,2762                                     | 1,49     | Algorithm converged. | 0,88               | 2,52         | 0,1317       |
|           |   | No                   | 323      | 85,9 | 137        | 42,4 | 313                 | 82,6 | 146        | 46,6 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,15         | -0,042        | Algorithm converged. | -0,120       | 0,035        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,08         | 0,2835         |  | 1,10     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,31         | 0,2835       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 13         | 39,4 | 44                  | 11,6 | 22         | 50,0 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 1,62         | -0,106        | Algorithm converged. | -0,329       | 0,117        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,32         | 0,3653         | 0,6470                                     | 1,27     | Algorithm converged. | 0,76               | 2,13         | 0,3581       |
|           |   | No                   | 336      | 89,4 | 138        | 41,1 | 322                 | 85,0 | 148        | 46,0 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,12         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,125       | 0,027        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,06         | 0,2062         |  | 1,12     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,33         | 0,2061       |
| 216 Hours | All   | n/a                  | 369      | 98,1 | 175        | 47,4 | 366                 | 96,6 | 155        | 42,3 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,64         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,123        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,32         | 0,1674         |  | 0,89     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,05         | 0,1669       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 86         | 46,7 | 183                 | 48,3 | 75         | 41,0 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 1,91         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,159        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,44         | 0,2678         | 0,8279                                     | 0,88     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,11         | 0,2672       |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 89         | 48,1 | 183                 | 48,3 | 80         | 43,7 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,80         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,146        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,37         | 0,3986         |  | 0,91     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,13         | 0,3985       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 4          | 30,8 | 17                  | 4,5  | 7          | 41,2 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 2,91         | -0,104        | Algorithm converged. | -0,447       | 0,239        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,28                               | 2,02         | 0,5656         | 0,5237                                     | 1,34     | Algorithm converged. | 0,50               | 3,62         | 0,5644       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 115        | 46,2 | 254                 | 67,0 | 110        | 43,3 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,60         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,116        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,30         | 0,5165         |  | 0,94     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,14         | 0,5168       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 81       | 21,5 | 43         | 53,1 | 73                  | 19,3 | 31         | 42,5 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,90         | 0,106         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,263        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,75         | 0,1935         |  | 0,80     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,12         | 0,1892       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 75 years         | 26       | 6,9  | 13         | 50,0 | 22                  | 5,8  | 7          | 31,8 | 2,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 6,98         | 0,182         | Algorithm converged. | -0,092       | 0,455        | 1,57          | Algorithm converged. | 0,76                               | 3,24         | 0,2201         |                               | 0,64     | Algorithm converged. | 0,31               | 1,31         | 0,2078       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 178      | 47,6 | 88         | 49,2 | 188                 | 49,6 | 82         | 43,6 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 1,89         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,157        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,41         | 0,2874         | 0,9540                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,11         | 0,2876       |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 87         | 45,8 | 178                 | 47,0 | 73         | 41,0 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,84         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,149        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,41         | 0,3569         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,13         | 0,3561       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 151      | 40,2 | 88         | 58,3 | 140                 | 36,9 | 64         | 45,7 | 1,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,04                     | 2,64         | 0,126         | Algorithm converged. | 0,012        | 0,240        | 1,27          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,60         | 0,0347         | 0,1215                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,63               | 0,98         | 0,0323       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 87         | 39,9 | 226                 | 59,6 | 91         | 40,3 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,44         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,095       | 0,088        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,24         | 0,9388         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,27         | 0,9389       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 229      | 60,9 | 115        | 50,2 | 216                 | 57,0 | 92         | 42,6 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 1,98         | 0,076         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,169        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,44         | 0,1091         | 0,3981                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,04         | 0,1074       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 60         | 42,9 | 150                 | 39,6 | 63         | 42,0 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,65         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,105       | 0,122        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,33         | 0,8826         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,28         | 0,8829       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 13         | 48,1 | 34                  | 9,0  | 10         | 29,4 | 2,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 6,40         | 0,187         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,430        | 1,64          | Algorithm converged. | 0,85                               | 3,14         | 0,1381         | 0,3266                        | 0,61     | Algorithm converged. | 0,32               | 1,17         | 0,1369       |
|       |  | A/H3                | 173      | 46,0 | 90         | 52,0 | 180                 | 47,5 | 77         | 42,8 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 2,21         | 0,092         | Algorithm converged. | -0,011       | 0,196        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,52         | 0,0833         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,03         | 0,0824       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 67         | 42,4 | 138                 | 36,4 | 61         | 44,2 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,47         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,131       | 0,095        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,25         | 0,7553         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,35         | 0,7559       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 14                  | 3,7  | 7          | 50,0 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 4,06         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,439       | 0,348        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,40                               | 2,09         | 0,8225         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,48               | 2,53         | 0,8249       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 200      | 53,2 | 103        | 51,8 | 214                 | 56,5 | 87         | 40,7 | 1,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,05                     | 2,29         | 0,108         | Algorithm converged. | 0,013        | 0,204        | 1,27          | Algorithm converged. | 1,03                               | 1,56         | 0,0276         | 0,2340                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,64               | 0,97         | 0,0271       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 67         | 42,4 | 138                 | 36,4 | 61         | 44,2 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,47         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,131       | 0,095        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,25         | 0,7553         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,35         | 0,7559       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 14                  | 3,7  | 7          | 50,0 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 4,06         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,439       | 0,348        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,40                               | 2,09         | 0,8225         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,48               | 2,53         | 0,8249       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 170      | 45,2 | 80         | 47,1 | 147                 | 38,8 | 70         | 47,6 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,52         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,116       | 0,105        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,25         | 0,9206         | 0,1720                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,28         | 0,9208       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | > 24 to <= 48 hours                                  | 198      | 52,7 | 95         | 48,0 | 219                 | 57,8 | 85         | 38,8 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,15         | 0,092         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,187        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,54         | 0,0597         |                               | 0,81     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,01         | 0,0594       |
|       |   | Missing  | 1        | 0,3  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 37         | 55,2 | 62                  | 16,4 | 21         | 33,9 | 2,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,18                     | 4,91         | 0,214         | Algorithm converged. | 0,046        | 0,381        | 1,63          | Algorithm converged. | 1,08                               | 2,45         | 0,0192         | 0,0398                        | 0,61     | Algorithm converged. | 0,41               | 0,92         | 0,0153       |
|       |   | No   | 302      | 80,3 | 138        | 45,7 | 304                 | 80,2 | 134        | 44,1 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,47         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,063       | 0,095        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,24         | 0,6892         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,15         | 0,6894       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 64         | 48,1 | 131                 | 34,6 | 60         | 45,8 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,78         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,097       | 0,144        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,36         | 0,7060         | 0,0331                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,23         | 0,7064       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 65         | 60,2 | 93                  | 24,5 | 40         | 43,0 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14                     | 3,52         | 0,172         | Algorithm converged. | 0,035        | 0,308        | 1,40          | Algorithm converged. | 1,06                               | 1,85         | 0,0186         |                               | 0,71     | Algorithm converged. | 0,54               | 0,95         | 0,0153       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 27         | 33,3 | 101                 | 26,6 | 44         | 43,6 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 1,19         | -0,102        | Algorithm converged. | -0,243       | 0,039        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,52                               | 1,12         | 0,1670         |                               | 1,31     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,91         | 0,1608       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 19         | 40,4 | 41                  | 10,8 | 11         | 26,8 | 1,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 4,57         | 0,136         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,331        | 1,51          | Algorithm converged. | 0,82                               | 2,78         | 0,1900         |                               | 0,66     | Algorithm converged. | 0,36               | 1,23         | 0,1820       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 49         | 54,4 | 95                  | 25,1 | 46         | 48,4 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,27         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,204        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,49         | 0,4130         | 0,9936                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,18         | 0,4139       |
|       |   | No   | 279      | 74,2 | 126        | 45,2 | 271                 | 71,5 | 109        | 40,2 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 1,72         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,132        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,36         | 0,2428         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,08         | 0,2421       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 39         | 53,4 | 65                  | 17,2 | 24         | 36,9 | 1,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 3,88         | 0,165         | Algorithm converged. | 0,001        | 0,329        | 1,45          | Algorithm converged. | 0,99                               | 2,12         | 0,0588         | 0,3255                        | 0,69     | Algorithm converged. | 0,47               | 1,01         | 0,0529       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 17         | 50,0 | 30                  | 7,9  | 14         | 46,7 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 3,05         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,212       | 0,279        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,78         | 0,7906         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,56               | 1,55         | 0,7916       |
|       |   | Other  | 262      | 69,7 | 119        | 45,4 | 271                 | 71,5 | 117        | 43,2 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,54         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,27         | 0,6017         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,15         | 0,6020       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 71         | 48,6 | 141                 | 37,2 | 60         | 42,6 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,04         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,176        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,47         | 0,3032         | 0,8388                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,13         | 0,3023       |
|       |   | No   | 223      | 59,3 | 104        | 46,6 | 225                 | 59,4 | 95         | 42,2 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,74         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,136        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,36         | 0,3477         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,11         | 0,3476       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 54         | 45,4 | 120                 | 31,7 | 45         | 37,5 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,32         | 0,079         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,203        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,64         | 0,2184         | 0,5404                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,12         | 0,2173       |
|       |  | No    | 250      | 66,5 | 121        | 48,4 | 246                 | 64,9 | 110        | 44,7 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,65         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,125        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,31         | 0,4114         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,12         | 0,4113       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 7          | 46,7 | 15                  | 4,0  | 4          | 26,7 | 2,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 11,10        | 0,200         | Algorithm converged. | -0,137       | 0,537        | 1,75          | Algorithm converged. | 0,64                               | 4,75         | 0,2720         | 0,3551                        | 0,57     | Algorithm converged. | 0,21               | 1,55         | 0,2638       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 168        | 47,5 | 351                 | 92,6 | 151        | 43,0 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 1,61         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,118        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,30         | 0,2373         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,07         | 0,2369       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 7          | 43,8 | 28                  | 7,4  | 14         | 50,0 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 2,67         | -0,063        | Algorithm converged. | -0,368       | 0,243        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,45                               | 1,71         | 0,6951         | 0,4356                        | 1,14     | Algorithm converged. | 0,59               | 2,23         | 0,6931       |
|       |  | No    | 353      | 93,9 | 168        | 47,6 | 338                 | 89,2 | 141        | 41,7 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 1,71         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,133        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,35         | 0,1218         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,04         | 0,1207       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 21         | 48,8 | 49                  | 12,9 | 18         | 36,7 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 3,78         | 0,121         | Algorithm converged. | -0,080       | 0,322        | 1,33          | Algorithm converged. | 0,82                               | 2,14         | 0,2431         | 0,4478                        | 0,75     | Algorithm converged. | 0,47               | 1,21         | 0,2438       |
|       |  | No    | 326      | 86,7 | 154        | 47,2 | 317                 | 83,6 | 137        | 43,2 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 1,61         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,117        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,30         | 0,3065         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,08         | 0,3061       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 107      | 28,5 | 56         | 52,3 | 95                  | 25,1 | 38         | 40,0 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 2,88         | 0,123         | Algorithm converged. | -0,013       | 0,260        | 1,31          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,78         | 0,0846         | 0,2309                        | 0,76     | Algorithm converged. | 0,56               | 1,04         | 0,0801       |
|       |  | No    | 262      | 69,7 | 119        | 45,4 | 271                 | 71,5 | 117        | 43,2 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,54         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,27         | 0,6017         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,15         | 0,6020       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 4          | 36,4 | 8                   | 2,1  | 3          | 37,5 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 6,28         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,451       | 0,428        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,30                               | 3,18         | 0,9595         | -                             | 1,03     | Algorithm converged. | 0,31               | 3,38         | 0,9606       |
|       |  | No    | 358      | 95,2 | 171        | 47,8 | 358                 | 94,5 | 152        | 42,5 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,66         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,126        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,32         | 0,1544         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,05         | 0,1539       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 25         | 54,3 | 53                  | 14,0 | 27         | 50,9 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,53         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,163       | 0,231        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,55         | 0,7347         | 0,7674                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,64               | 1,36         | 0,7364       |
|       |  | No    | 323      | 85,9 | 150        | 46,4 | 313                 | 82,6 | 128        | 40,9 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,72         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,132        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,36         | 0,1600         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,05         | 0,1590       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 16         | 48,5 | 44                  | 11,6 | 21         | 47,7 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,54         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,218       | 0,233        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,62         | 0,9474         | 0,6563                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,57         | 0,9478       |
|           |   | No                   | 336      | 89,4 | 159        | 47,3 | 322                 | 85,0 | 134        | 41,6 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 1,72         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,133        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,35         | 0,1423         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,04         | 0,1412       |
| 240 Hours | All   | n/a                  | 370      | 98,4 | 325        | 87,8 | 366                 | 96,6 | 314        | 85,8 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,84         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,08         | 0,4125         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,4124       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 162        | 88,0 | 183                 | 48,3 | 154        | 84,2 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,52         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,110        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,2823         | 0,4559                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2820       |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 163        | 87,6 | 183                 | 48,3 | 160        | 87,4 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,89         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,069        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9530         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,08         | 0,9531       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 14         | 82,4 | 2,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 28,09        | 0,100         | Algorithm converged. | -0,132       | 0,332        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,47         | 0,4079         | 0,1813                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,17         | 0,4345       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 223        | 89,6 | 254                 | 67,0 | 224        | 88,2 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,00         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,6253         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,6258       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 67         | 81,7 | 73                  | 19,3 | 62         | 84,9 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,86         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,149       | 0,085        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,11         | 0,5901         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,20         | 0,5930       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                  | 5,8  | 14         | 63,6 | 4,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 19,32        | 0,248         | Algorithm converged. | 0,013        | 0,484        | 1,39          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,96         | 0,0613         |                               | 0,72     | Algorithm converged. | 0,51               | 1,02         | 0,0436       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 180      | 47,9 | 159        | 88,3 | 188                 | 49,6 | 157        | 83,5 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,71         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,119        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,1838         | 0,2530                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,1849       |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 166        | 87,4 | 178                 | 47,0 | 157        | 88,2 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,73         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,075       | 0,059        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8070         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,8075       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 152      | 40,4 | 139        | 91,4 | 140                 | 36,9 | 124        | 88,6 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,98         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,098        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4150         | 0,7596                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4125       |
|           |   | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 186        | 85,3 | 226                 | 59,6 | 190        | 84,1 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,85         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,079        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,7144         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7149       |
|           | Body weight                                   | < 80 kg              | 230      | 61,2 | 204        | 88,7 | 216                 | 57,0 | 184        | 85,2 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,38         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12         | 0,2734         | 0,4656                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2712       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 121        | 86,4  | 150                 | 39,6 | 130        | 86,7 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50         | 1,92                     | -0,002        | Algorithm converged. | -0,081        | 0,076        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,09         | 0,9527         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,10         | 0,9527        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 26         | 96,3  | 34                  | 9,0  | 29         | 85,3 | 4,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49         | 40,92                    | 0,110         | Algorithm converged. | -0,029        | 0,249        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,32         | 0,1322         | 0,2487                        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,04         | 0,1552        |
|       |  | A/H3                                     | 174      | 46,3 | 151        | 86,8  | 180                 | 47,5 | 148        | 82,2 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79         | 2,54                     | 0,046         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,121        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,2363         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,04         | 0,2371        |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 138        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 125        | 90,6 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34         | 1,50                     | -0,032        | Algorithm converged. | -0,104        | 0,039        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,04         | 0,3732         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,12         | 0,3781        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 21,19                    | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198        | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,25         | 0,6975        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 201      | 53,5 | 177        | 88,1  | 214                 | 56,5 | 177        | 82,7 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89         | 2,68                     | 0,053         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,121        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,15         | 0,1230         | 0,2203                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,02         | 0,1245        |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 138        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 125        | 90,6 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34         | 1,50                     | -0,032        | Algorithm converged. | -0,104        | 0,039        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,04         | 0,3732         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,12         | 0,3781        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 21,19                    | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198        | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,25         | 0,6975        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 170      | 45,2 | 153        | 90,0  | 147                 | 38,8 | 126        | 85,7 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76         | 2,97                     | 0,043         | Algorithm converged. | -0,029        | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2485         | 0,4073                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,03         | 0,2421        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 171        | 85,9  | 219                 | 57,8 | 188        | 85,8 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58         | 1,75                     | 0,001         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,068        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9801         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,08         | 0,9802        |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE           | NE                       | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 60         | 89,6  | 62                  | 16,4 | 54         | 87,1 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43         | 3,74                     | 0,025         | Algorithm converged. | -0,086        | 0,136        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17         | 0,6653         | 0,9394                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,10         | 0,6650        |
|       |  | No                                       | 303      | 80,6 | 265        | 87,5  | 304                 | 80,2 | 260        | 85,5 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,88                     | 0,019         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4863         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,4865        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 122        | 91,7  | 131                 | 34,6 | 111        | 84,7 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92         | 4,36                     | 0,070         | Algorithm converged. | -0,007        | 0,147        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,18         | 0,0800         | 0,3038                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,01         | 0,0780        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 109      | 29,0 | 97         | 89,0  | 93                  | 24,5 | 80         | 86,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 3,04                     | 0,030         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,121        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,15         | 0,5273         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,07         | 0,5240        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 81       | 21,5 | 67         | 82,7  | 101                 | 26,6 | 87         | 86,1 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34         | 1,72                     | -0,034        | Algorithm converged. | -0,141        | 0,072        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,09         | 0,5302         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,18         | 0,5259        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |                      |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                |                               | CMH Test |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |                      |              |               | Relative Risk      |                                    | Relative Risk |                |                               |          |               |                    |                      |              |               |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 39         | 83,0 | 41                  | 10,8 | 36         | 87,8 | 0,68                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20         | 2,26          | -0,048             | Algorithm converged. | -0,195       | 0,099         | 0,95               | Algorithm converged.               | 0,80          | 1,12           | 0,5208                        |          |               | 1,06               | Algorithm converged. | 0,89         | 1,26          | 0,5268 |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 76         | 84,4 | 95                  | 25,1 | 84         | 88,4 | 0,71                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 1,66          | -0,040             | Algorithm converged. | -0,138       | 0,059         | 0,96               | Algorithm converged.               | 0,85          | 1,07           | 0,4317                        | 0,1664   |               | 1,05               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,17          | 0,4303 |
|       |  | No   | 280      | 74,5 | 249        | 88,9 | 271                 | 71,5 | 230        | 84,9 | 1,43                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87         | 2,36          | 0,041              | Algorithm converged. | -0,016       | 0,097         | 1,05               | Algorithm converged.               | 0,98          | 1,12           | 0,1595                        |          |               | 0,95               | Algorithm converged. | 0,89         | 1,02          | 0,1581 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 60         | 81,1 | 65                  | 17,2 | 52         | 80,0 | 1,07                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46         | 2,49          | 0,011              | Algorithm converged. | -0,121       | 0,143         | 1,01               | Algorithm converged.               | 0,86          | 1,19           | 0,8725                        | 0,7834   |               | 0,99               | Algorithm converged. | 0,84         | 1,16          | 0,8727 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 30         | 88,2 | 30                  | 7,9  | 24         | 80,0 | 1,87                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47         | 7,41          | 0,082              | Algorithm converged. | -0,097       | 0,262         | 1,10               | Algorithm converged.               | 0,89          | 1,37           | 0,3761                        |          |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,73         | 1,13          | 0,3690 |
|       |  | Other  | 262      | 69,7 | 235        | 89,7 | 271                 | 71,5 | 238        | 87,8 | 1,21                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70         | 2,07          | 0,019              | Algorithm converged. | -0,035       | 0,072         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,96          | 1,08           | 0,4939                        |          |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04          | 0,4947 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 130        | 89,0 | 141                 | 37,2 | 126        | 89,4 | 0,97                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46         | 2,04          | -0,003             | Algorithm converged. | -0,075       | 0,069         | 1,00               | Algorithm converged.               | 0,92          | 1,08           | 0,9303                        | 0,4326   |               | 1,00               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09          | 0,9304 |
|       |  | No   | 224      | 59,6 | 195        | 87,1 | 225                 | 59,4 | 188        | 83,6 | 1,32                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78         | 2,24          | 0,035              | Algorithm converged. | -0,030       | 0,100         | 1,04               | Algorithm converged.               | 0,96          | 1,13           | 0,2958                        |          |               | 0,96               | Algorithm converged. | 0,89         | 1,04          | 0,2958 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 104        | 87,4 | 120                 | 31,7 | 101        | 84,2 | 1,30                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63         | 2,71          | 0,032              | Algorithm converged. | -0,056       | 0,121         | 1,04               | Algorithm converged.               | 0,94          | 1,15           | 0,4753                        | 0,7394   |               | 0,96               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,07          | 0,4759 |
|       |  | No   | 251      | 66,8 | 221        | 88,0 | 246                 | 64,9 | 213        | 86,6 | 1,14                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67         | 1,94          | 0,015              | Algorithm converged. | -0,044       | 0,073         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,95          | 1,09           | 0,6245                        |          |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05          | 0,6245 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 10         | 66,7 | 15                  | 4,0  | 8          | 53,3 | 1,75                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40         | 7,66          | 0,133              | Algorithm converged. | -0,214       | 0,481         | 1,25               | Algorithm converged.               | 0,69          | 2,26           | 0,4611                        | 0,4936   |               | 0,80               | Algorithm converged. | 0,44         | 1,45          | 0,4637 |
|       |  | No   | 355      | 94,4 | 315        | 88,7 | 351                 | 92,6 | 306        | 87,2 | 1,16                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,82          | 0,016              | Algorithm converged. | -0,032       | 0,064         | 1,02               | Algorithm converged.               | 0,96          | 1,07           | 0,5264                        |          |               | 0,98               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,04          | 0,5264 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 16       | 4,3  | 12         | 75,0 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,36                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07         | 1,87          | -0,143             | Algorithm converged. | -0,384       | 0,098         | 0,84               | Algorithm converged.               | 0,62          | 1,15           | 0,2713                        | 0,1501   |               | 1,19               | Algorithm converged. | 0,87         | 1,62          | 0,2179 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-----------|---|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk                                       |                                    | CMH Test     |                |                               |          |   |                    |              |              |
|           |   |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No    | 354      | 94,1 | 313        | 88,4 | 338                 | 89,2 | 289        | 85,5  | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,83                     | 2,02         | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,021       | 0,079        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,10         | 0,2561         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,02         | 0,2548       |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes   | 43       | 11,4 | 40         | 93,0 | 49                  | 12,9 | 44         | 89,8  | 1,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 6,75         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,082       | 0,146        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,91                               | 1,17         | 0,5796         | 0,8627                        | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,85               | 1,09         | 0,5857       |
|           |   | No    | 327      | 87,0 | 285        | 87,2 | 317                 | 83,6 | 270        | 85,2  | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 1,85         | 0,020         | Algorithm converged.  | -0,034       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,96                               | 1,09         | 0,4668         |                               | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,04         | 0,4665       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes   | 108      | 28,7 | 90         | 83,3 | 95                  | 25,1 | 76         | 80,0  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,55         | 0,033         | Algorithm converged.  | -0,073       | 0,140        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,91                               | 1,19         | 0,5421         | 0,7884                        | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,84               | 1,09         | 0,5403       |
|           |   | No    | 262      | 69,7 | 235        | 89,7 | 271                 | 71,5 | 238        | 87,8  | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,07         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,035       | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,96                               | 1,08         | 0,4939         |                               | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,04         | 0,4947       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes   | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                | NE                            | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,2146       |
|           |   | No    | 359      | 95,5 | 316        | 88,0 | 358                 | 94,5 | 306        | 85,5  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 1,93         | 0,025         | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,09         | 0,3148         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,03         | 0,3148       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 47       | 12,5 | 43         | 91,5 | 53                  | 14,0 | 45         | 84,9  | 1,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 6,81         | 0,066         | Algorithm converged.  | -0,059       | 0,191        | 1,08          | Algorithm converged.                                | 0,93                               | 1,24         | 0,3065         | 0,4563                        | 0,93     | Algorithm converged.                                | 0,80               | 1,07         | 0,3144       |
|           |   | No    | 323      | 85,9 | 282        | 87,3 | 313                 | 82,6 | 269        | 85,9  | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 1,78         | 0,014         | Algorithm converged.  | -0,039       | 0,067        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,96                               | 1,08         | 0,6136         |                               | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,93               | 1,05         | 0,6136       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 33       | 8,8  | 28         | 84,8 | 44                  | 11,6 | 39         | 88,6  | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 2,72         | -0,038        | Algorithm converged.  | -0,192       | 0,116        | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,80                               | 1,14         | 0,6322         | 0,4257                        | 1,04     | Algorithm converged.                                | 0,87               | 1,25         | 0,6269       |
|           |   | No    | 337      | 89,6 | 297        | 88,1 | 322                 | 85,0 | 275        | 85,4  | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 1,99         | 0,027         | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,079        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,10         | 0,3028         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,03         | 0,3017       |
| 264 Hours | All   | n/a   | 367      | 97,6 | 327        | 89,1 | 365                 | 96,3 | 311        | 85,2  | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,92                     | 2,20         | 0,039         | Algorithm converged.  | -0,009       | 0,087        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,99                               | 1,11         | 0,1160         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,01         | 0,1155       |
|           | Sex   | Male  | 182      | 48,4 | 162        | 89,0 | 182                 | 48,0 | 155        | 85,2  | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 2,62         | 0,038         | Algorithm converged.  | -0,030       | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,13         | 0,2747         | 0,9853                        | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,04         | 0,2746       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Female   | 185      | 49,2 | 165        | 89,2 | 183                 | 48,3 | 156        | 85,2 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,65         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,108        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2584         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2578       |
|       |      | Age < 18 years                                   | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,04         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,285       | 0,213        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,28         | 0,7768         | 0,7459                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,39         | 0,7763       |
|       |      | >= 18 to <= 64 years                             | 248      | 66,0 | 222        | 89,5 | 254                 | 67,0 | 220        | 86,6 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,27         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,086        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3161         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3168       |
|       |      | >= 65 to <= 74 years                             | 80       | 21,3 | 71         | 88,8 | 72                  | 19,0 | 59         | 81,9 | 1,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 4,35         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,181        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,24         | 0,2417         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,06         | 0,2353       |
|       |      | >= 75 years                                      | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                  | 5,8  | 17         | 77,3 | 2,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 10,76        | 0,112         | Algorithm converged. | -0,102       | 0,326        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,49         | 0,3186         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,14         | 0,3051       |
|       |      | Composite symptom score at baseline <= 14        | 178      | 47,3 | 162        | 91,0 | 188                 | 49,6 | 162        | 86,2 | 1,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 3,14         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,113        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,14         | 0,1453         | 0,7486                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1470       |
|       |      | >= 15  | 189      | 50,3 | 165        | 87,3 | 177                 | 46,7 | 149        | 84,2 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,33         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,3950         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,3934       |
|       |      | Geographic region Asia                           | 150      | 39,9 | 139        | 92,7 | 139                 | 36,7 | 124        | 89,2 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 3,45         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,101        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12         | 0,3091         | 0,8854                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3055       |
|       |      | Rest of the world                                | 217      | 57,7 | 188        | 86,6 | 226                 | 59,6 | 187        | 82,7 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,28         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,106        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2554         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2564       |
|       |      | Body weight < 80 kg                              | 228      | 60,6 | 204        | 89,5 | 215                 | 56,7 | 183        | 85,1 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,62         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,106        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,13         | 0,1709         | 0,8157                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,02         | 0,1683       |
|       |      | >= 80 kg   | 139      | 37,0 | 123        | 88,5 | 150                 | 39,6 | 128        | 85,3 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,63         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,109        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,4261         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,4285       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 A/H1pdm | 27       | 7,2  | 24         | 88,9 | 34                  | 9,0  | 25         | 73,5 | 2,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 11,93        | 0,154         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,343        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,54         | 0,1241         | NE                            | 0,83     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,05         | 0,1371       |
|       |      | A/H3   | 172      | 45,7 | 154        | 89,5 | 180                 | 47,5 | 153        | 85,0 | 1,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,85         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2020         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2034       |
|       |      | B  | 158      | 42,0 | 139        | 88,0 | 138                 | 36,4 | 122        | 88,4 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,95         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,078       | 0,069        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9087         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9089       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level                         | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                               | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                               | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Vaccination status   | Yes                           | 89       | 23,7 | 75         | 84,3 | 94                  | 24,8 | 85         | 90,4 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,39         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,158       | 0,035        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,04         | 0,2143         | 0,0185                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,20         | 0,2105       |
|       |  | No                            | 278      | 73,9 | 252        | 90,6 | 271                 | 71,5 | 226        | 83,4 | 1,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,15                     | 3,23         | 0,073         | Algorithm converged. | 0,017        | 0,129        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,16         | 0,0122         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,86               | 0,98         | 0,0114       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   |                               | 73       | 19,4 | 63         | 86,3 | 65                  | 17,2 | 52         | 80,0 | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 3,88         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,188        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,26         | 0,3285         | 0,5443                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,08         | 0,3232       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years) | 33       | 8,8  | 31         | 93,9 | 29                  | 7,7  | 24         | 82,8 | 3,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 18,11        | 0,112         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,272        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,37         | 0,1850         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,06         | 0,1686       |
|       |  | Other                         | 261      | 69,4 | 233        | 89,3 | 271                 | 71,5 | 235        | 86,7 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,16         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,030       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3644         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3654       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes                           | 146      | 38,8 | 131        | 89,7 | 141                 | 37,2 | 121        | 85,8 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,95         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3137         | 0,9998                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3123       |
|       |  | No                            | 221      | 58,8 | 196        | 88,7 | 224                 | 59,1 | 190        | 84,8 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,44         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,102        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12         | 0,2295         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2297       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes                           | 118      | 31,4 | 104        | 88,1 | 120                 | 31,7 | 100        | 83,3 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 3,10         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,137        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,17         | 0,2903         | 0,7872                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,05         | 0,2908       |
|       |  | No                            | 249      | 66,2 | 223        | 89,6 | 245                 | 64,6 | 211        | 86,1 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,38         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,2437         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2429       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                           | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 15                  | 4,0  | 11         | 73,3 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 8,01         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,235       | 0,368        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,62         | 0,6671         | 0,8291                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,36         | 0,6713       |
|       |  | No                            | 352      | 93,6 | 315        | 89,5 | 350                 | 92,3 | 300        | 85,7 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,23         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,011       | 0,086        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,10         | 0,1300         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,01         | 0,1294       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                           | 16       | 4,3  | 12         | 75,0 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 1,87         | -0,143        | Algorithm converged. | -0,384       | 0,098        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,15         | 0,2713         | 0,1091                        | 1,19     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,62         | 0,2179       |
|       |  | No                            | 351      | 93,4 | 315        | 89,7 | 337                 | 88,9 | 286        | 84,9 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,46         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,001       | 0,098        | 1,06          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,12         | 0,0560         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,00         | 0,0545       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |        | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |               |  | CMH Test  |                    |              |              |
|-----------|---|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|--------------|------------------------------------|----------------|---------------|--|---|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk                                       |              |                                    |                | p-value (cmh) |  |   |                    |              |              |
|           |   |        | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (I <sub>r</sub> ) | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 39         | 90,7 | 49                  | 12,9 | 42         | 85,7  | 1,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 5,98         | 0,050         | Algorithm converged.  | -0,081       | 0,181        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,91         | 1,23                               | 0,4575         | 0,8714        | 0,95                                       | Algorithm converged.                                | 0,81               | 1,10         | 0,4648       |
|           |   | No     | 324      | 86,2 | 288        | 88,9 | 316                 | 83,4 | 269        | 85,1  | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88                     | 2,22         | 0,038         | Algorithm converged.  | -0,014       | 0,090        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,98         | 1,11                               | 0,1581         |               | 0,96                                       | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,02         | 0,1570       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 106      | 28,2 | 94         | 88,7 | 94                  | 24,8 | 76         | 80,9  | 1,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 4,09         | 0,078         | Algorithm converged.  | -0,022       | 0,178        | 1,10          | Algorithm converged.                                | 0,97         | 1,24                               | 0,1299         | 0,3519        | 0,91                                       | Algorithm converged.                                | 0,81               | 1,03         | 0,1227       |
|           |   | No     | 261      | 69,4 | 233        | 89,3 | 271                 | 71,5 | 235        | 86,7  | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 2,16         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,030       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97         | 1,10                               | 0,3644         |               | 0,97                                       | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,03         | 0,3654       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                                    |                | NE            | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,2146       |
|           |   | No     | 356      | 94,7 | 318        | 89,3 | 357                 | 94,2 | 303        | 84,9  | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,96                     | 2,32         | 0,045         | Algorithm converged.  | -0,005       | 0,094        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,99         | 1,11                               | 0,0768         |               | 0,95                                       | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,01         | 0,0764       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 46       | 12,2 | 42         | 91,3 | 53                  | 14,0 | 47         | 88,7  | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 5,08         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,092       | 0,144        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,90         | 1,17                               | 0,6629         | 0,7980        | 0,97                                       | Algorithm converged.                                | 0,85               | 1,11         | 0,6671       |
|           |   | No     | 321      | 85,4 | 285        | 88,8 | 312                 | 82,3 | 264        | 84,6  | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,91                     | 2,29         | 0,042         | Algorithm converged.  | -0,011       | 0,095        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,99         | 1,12                               | 0,1237         |               | 0,95                                       | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,01         | 0,1224       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 44                  | 11,6 | 36         | 81,8  | 1,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 5,89         | 0,061         | Algorithm converged.  | -0,099       | 0,220        | 1,07          | Algorithm converged.                                | 0,89         | 1,30                               | 0,4570         | 0,7597        | 0,93                                       | Algorithm converged.                                | 0,77               | 1,12         | 0,4710       |
|           |   | No     | 334      | 88,8 | 298        | 89,2 | 321                 | 84,7 | 275        | 85,7  | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,21         | 0,036         | Algorithm converged.  | -0,015       | 0,086        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,98         | 1,10                               | 0,1716         |               | 0,96                                       | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,02         | 0,1700       |
| 288 Hours | All   | n/a    | 367      | 97,6 | 320        | 87,2 | 366                 | 96,6 | 314        | 85,8  | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 1,72         | 0,014         | Algorithm converged.  | -0,035       | 0,063        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,96         | 1,08                               | 0,5791         |               | 0,98                                       | Algorithm converged.                                | 0,93               | 1,04         | 0,5792       |
|           | Sex   | Male   | 182      | 48,4 | 160        | 87,9 | 182                 | 48,0 | 163        | 89,6  | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 1,63         | -0,016        | Algorithm converged.  | -0,081       | 0,048        | 0,98          | Algorithm converged.                                | 0,91         | 1,06                               | 0,6191         | 0,2239        | 1,02                                       | Algorithm converged.                                | 0,95               | 1,10         | 0,6194       |
|           |   | Female | 185      | 49,2 | 160        | 86,5 | 184                 | 48,5 | 151        | 82,1  | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 2,46         | 0,044         | Algorithm converged.  | -0,030       | 0,118        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,96         | 1,15                               | 0,2444         |               | 0,95                                       | Algorithm converged.                                | 0,87               | 1,04         | 0,2440       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 16         | 94,1 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 13,24        | -0,018        | Algorithm converged. | -0,201       | 0,165        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,19         | 0,8467         | 0,8937                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,24         | 0,8465       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 248      | 66,0 | 221        | 89,1 | 255                 | 67,3 | 222        | 87,1 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,09         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4770         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4778       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 66         | 82,5 | 72                  | 19,0 | 60         | 83,3 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,20         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,128       | 0,111        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,14         | 0,8915         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,17         | 0,8920       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 21         | 80,8 | 22                  | 5,8  | 16         | 72,7 | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 6,10         | 0,080         | Algorithm converged. | -0,160       | 0,320        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,53         | 0,5170         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,24         | 0,5134       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 178      | 47,3 | 159        | 89,3 | 188                 | 49,6 | 164        | 87,2 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,32         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,087        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5337         | 0,8256                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5350       |
|       |  | >= 15                | 189      | 50,3 | 161        | 85,2 | 178                 | 47,0 | 150        | 84,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,90         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,083        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,8076         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8077       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 150      | 39,9 | 136        | 90,7 | 139                 | 36,7 | 126        | 90,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,21         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,067        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9955         | 0,6788                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9955       |
|       |  | Rest of the world    | 217      | 57,7 | 184        | 84,8 | 227                 | 59,9 | 188        | 82,8 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,92         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,5725         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5733       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 228      | 60,6 | 199        | 87,3 | 215                 | 56,7 | 181        | 84,2 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,20         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,096        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3533         | 0,4161                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3519       |
|       |  | >= 80 kg             | 139      | 37,0 | 121        | 87,1 | 151                 | 39,8 | 133        | 88,1 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,83         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,086       | 0,066        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,7910         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7910       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 23         | 85,2 | 34                  | 9,0  | 25         | 73,5 | 2,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 7,65         | 0,117         | Algorithm converged. | -0,083       | 0,316        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,50         | 0,2595         | 0,5721                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,11         | 0,2735       |
|       |  | A/H3                 | 172      | 45,7 | 153        | 89,0 | 180                 | 47,5 | 156        | 86,7 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,35         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,091        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,5119         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,5131       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 135        | 85,4 | 139                 | 36,7 | 122        | 87,8 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,60         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,101       | 0,054        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,06         | 0,5559         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,12         | 0,5585       |
|       |  | Miscellaneous        | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,7101       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 199      | 52,9 | 176        | 88,4 | 214                 | 56,5 | 181        | 84,6 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,47         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,104        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2502         | 0,4727                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2525       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |              |               |                    |              |                      |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | CMH Test |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                      |              |               | Relative Risk      |              |                      |               | Relative Risk      |                                    | CMH Test     |                      |                               |          |               |                    |              |              |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 135        | 85,4  | 139                 | 36,7 | 122        | 87,8 | 0,82                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42         | 1,60          | -0,023             |              | Algorithm converged. | -0,101        | 0,054              | 0,97                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,06     | 0,5559        |                    | 1,03         |              | Algorithm converged. | 0,94 | 1,12 | 0,5585 |
|       |  | Miscellaneous  | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 21,10         | 0,054              |              | Algorithm converged. | -0,216        | 0,324              | 1,06                               |              | Algorithm converged. | 0,78                          | 1,45     | 0,6970        |                    | 0,94         |              | Algorithm converged. | 0,69 | 1,28 | 0,7101 |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 170      | 45,2 | 151        | 88,8  | 146                 | 38,5 | 125        | 85,6 | 1,34                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69         | 2,59          | 0,032              |              | Algorithm converged. | -0,042        | 0,106              | 1,04                               |              | Algorithm converged. | 0,95                          | 1,13     | 0,3977        | 0,5067             | 0,96         |              | Algorithm converged. | 0,89 | 1,05 | 0,3934 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 196      | 52,1 | 168        | 85,7  | 220                 | 58,0 | 189        | 85,9 | 0,98                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,71          | -0,002             |              | Algorithm converged. | -0,069        | 0,065              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,92                          | 1,08     | 0,9547        |                    | 1,00         |              | Algorithm converged. | 0,93 | 1,08 | 0,9547 |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |   | NE           | NE            | NE                 |              | NE                   | NE            | NE                 |                                    | NE           | NE                   | NE                            | NE       |               | NE                 |              | NE           | NE                   | NE   | NE   |        |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 56         | 83,6  | 63                  | 16,6 | 55         | 87,3 | 0,74                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28         | 1,98          | -0,037             |              | Algorithm converged. | -0,158        | 0,084              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,83                          | 1,10     | 0,5475        | 0,3597             | 1,04         |              | Algorithm converged. | 0,91 | 1,20 | 0,5501 |
|       |  | No   | 300      | 79,8 | 264        | 88,0  | 303                 | 79,9 | 259        | 85,5 | 1,25                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78         | 2,00          | 0,025              |              | Algorithm converged. | -0,029        | 0,079              | 1,03                               |              | Algorithm converged. | 0,97                          | 1,10     | 0,3616        |                    | 0,97         |              | Algorithm converged. | 0,91 | 1,03 | 0,3618 |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 132      | 35,1 | 116        | 87,9  | 130                 | 34,3 | 111        | 85,4 | 1,24                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61         | 2,53          | 0,025              |              | Algorithm converged. | -0,057        | 0,107              | 1,03                               |              | Algorithm converged. | 0,94                          | 1,13     | 0,5535        | 0,6536             | 0,97         |              | Algorithm converged. | 0,88 | 1,07 | 0,5537 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 93         | 86,1  | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 0,91                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40         | 2,05          | -0,011             |              | Algorithm converged. | -0,105        | 0,083              | 0,99                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,10     | 0,8145        |                    | 1,01         |              | Algorithm converged. | 0,91 | 1,13 | 0,8155 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 66         | 82,5  | 101                 | 26,6 | 87         | 86,1 | 0,76                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34         | 1,70          | -0,036             |              | Algorithm converged. | -0,144        | 0,071              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,84                          | 1,09     | 0,5077        |                    | 1,04         |              | Algorithm converged. | 0,92 | 1,19 | 0,5026 |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 45         | 95,7  | 41                  | 10,8 | 34         | 82,9 | 4,63                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90         | 23,72         | 0,128              |              | Algorithm converged. | -0,001        | 0,257              | 1,15                               |              | Algorithm converged. | 0,99                          | 1,34     | 0,0628        |                    | 0,87         |              | Algorithm converged. | 0,74 | 1,01 | 0,0490 |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 89       | 23,7 | 77         | 86,5  | 94                  | 24,8 | 81         | 86,2 | 1,03                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44         | 2,40          | 0,003              |              | Algorithm converged. | -0,096        | 0,103              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,13     | 0,9456        | 0,8111             | 1,00         |              | Algorithm converged. | 0,89 | 1,12 | 0,9457 |
|       |  | No   | 278      | 73,9 | 243        | 87,4  | 272                 | 71,8 | 233        | 85,7 | 1,16                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 1,90          | 0,017              |              | Algorithm converged. | -0,040        | 0,075              | 1,02                               |              | Algorithm converged. | 0,96                          | 1,09     | 0,5484        |                    | 0,98         |              | Algorithm converged. | 0,92 | 1,05 | 0,5484 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 58         | 79,5  | 65                  | 17,2 | 53         | 81,5 | 0,88                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38         | 2,04          | -0,021             |              | Algorithm converged. | -0,153        | 0,111              | 0,97                               |              | Algorithm converged. | 0,83                          | 1,15     | 0,7571        | 0,6573             | 1,03         |              | Algorithm converged. | 0,87 | 1,21 | 0,7586 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 29         | 87,9  | 29                  | 7,7  | 23         | 79,3 | 1,89                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48         | 7,51          | 0,086              |              | Algorithm converged. | -0,099        | 0,270              | 1,11                               |              | Algorithm converged. | 0,88                          | 1,39     | 0,3714        |                    | 0,90         |              | Algorithm converged. | 0,72 | 1,13 | 0,3639 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |               |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Other | 261      | 69,4 | 233        | 89,3 | 272                 | 71,8 | 238        | 87,5 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,02         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,5231         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,5239        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 132        | 90,4 | 141                 | 37,2 | 121        | 85,8 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 3,22         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,121        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,2313         | 0,2999                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,03         | 0,2293        |
|       |  | No    | 221      | 58,8 | 188        | 85,1 | 225                 | 59,4 | 193        | 85,8 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,60         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,058        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8318         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,09         | 0,8319        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 118      | 31,4 | 99         | 83,9 | 121                 | 31,9 | 104        | 86,0 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,73         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,111       | 0,070        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,09         | 0,6579         | 0,3599                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,14         | 0,6581        |
|       |  | No    | 249      | 66,2 | 221        | 88,8 | 245                 | 64,6 | 210        | 85,7 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,24         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,089        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,3121         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,03         | 0,3115        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 11         | 73,3 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 6,60         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,260       | 0,394        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,76         | 0,6912         | 0,7339                        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,57         | 1,45         | 0,6953        |
|       |  | No    | 352      | 93,6 | 309        | 87,8 | 351                 | 92,6 | 304        | 86,6 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,73         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,061        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,07         | 0,6413         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,04         | 0,6415        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 12         | 75,0 | 28                  | 7,4  | 27         | 96,4 | 0,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01                     | 1,10         | -0,214        | Algorithm converged. | -0,437       | 0,009        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,04         | 0,0913         | 0,0194                        | 1,29          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,72         | 0,0332        |
|       |  | No    | 351      | 93,4 | 308        | 87,7 | 338                 | 89,2 | 287        | 84,9 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,97         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,080        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,2793         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03         | 0,2783        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 39         | 90,7 | 49                  | 12,9 | 44         | 89,8 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 4,42         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,112       | 0,130        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,16         | 0,8842         | 0,9147                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,13         | 0,8851        |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 281        | 86,7 | 317                 | 83,6 | 270        | 85,2 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,78         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5714         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05         | 0,5713        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 87         | 82,1 | 94                  | 24,8 | 76         | 80,9 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,22         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,096       | 0,120        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,16         | 0,8242         | 0,9464                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,12         | 0,8243        |
|       |  | No    | 261      | 69,4 | 233        | 89,3 | 272                 | 71,8 | 238        | 87,5 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,02         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,5231         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,5239        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |   |              |              |               |  |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|---|--------------|--------------|---------------|--|--------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |   |              |              |               |  |        |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |  |        |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               | NE       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              |               |  | 0,2146 |
|           |   | No                   | 356      | 94,7 | 311        | 87,4 | 358                 | 94,5 | 306        | 85,5  | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 1,80         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,4625         |                               |          | 0,98                 | Algorithm converged.                                | 0,92         | 1,04         | 0,4627        |  |        |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 40         | 87,0 | 53                  | 14,0 | 47         | 88,7  | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 2,85         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,147        | 0,112        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,14         | 0,7944         | 0,6061                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,88  | 1,18         | 0,7944       |               |  |        |
|           |   | No                   | 321      | 85,4 | 280        | 87,2 | 313                 | 82,6 | 267        | 85,3  | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 1,85         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4821         |                               |          | 0,98                 | Algorithm converged.                                | 0,92         | 1,04         | 0,4819        |  |        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 44                  | 11,6 | 39         | 88,6  | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23                     | 3,77         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,153        | 0,138        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,17         | 0,9188         | 0,7488                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,86  | 1,19         | 0,9190       |               |  |        |
|           |   | No                   | 334      | 88,8 | 291        | 87,1 | 322                 | 85,0 | 275        | 85,4  | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 1,81         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,070        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5222         |                               |          | 0,98                 | Algorithm converged.                                | 0,92         | 1,04         | 0,5219        |  |        |
| 312 Hours | All   | n/a                  | 367      | 97,6 | 326        | 88,8 | 364                 | 96,0 | 313        | 86,0  | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,83                     | 2,01         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,076        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,09         | 0,2479         |                               |          | 0,97                 | Algorithm converged.                                | 0,92         | 1,02         | 0,2475        |  |        |
|           | Sex   | Male                 | 182      | 48,4 | 168        | 92,3 | 181                 | 47,8 | 160        | 88,4  | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 3,20         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,100        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,12         | 0,2083         | 0,6964                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90  | 1,02         | 0,2076       |               |  |        |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 158        | 85,4 | 183                 | 48,3 | 153        | 83,6  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 2,02         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,092        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6337         |                               |          | 0,98                 | Algorithm converged.                                | 0,90         | 1,07         | 0,6339        |  |        |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 14         | 82,4  | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 4,30         | -0,054        | Algorithm converged. | -0,346        | 0,238        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,35         | 0,7180         | 0,8335                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,74  | 1,55         | 0,7172       |               |  |        |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 248      | 66,0 | 226        | 91,1 | 253                 | 66,8 | 220        | 87,0  | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,73         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,013        | 0,096        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,11         | 0,1354         |                               |          | 0,95                 | Algorithm converged.                                | 0,90         | 1,01         | 0,1357        |  |        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 70         | 87,5 | 72                  | 19,0 | 61         | 84,7  | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 3,18         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,138        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17         | 0,6223         |                               |          | 0,97                 | Algorithm converged.                                | 0,85         | 1,10         | 0,6214        |  |        |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 20         | 76,9 | 22                  | 5,8  | 18         | 81,8  | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18                     | 3,05         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,277        | 0,180        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,25         | 0,6749         |                               |          | 1,06                 | Algorithm converged.                                | 0,80         | 1,42         | 0,6805        |  |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Visit | Name                                     | Level               | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 178      | 47,3 | 165        | 92,7  | 188                 | 49,6 | 166        | 88,3 | 1,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 3,45         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,104        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,12         | 0,1513         | 0,6091                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,02         | 0,1532        |
|       |  | >= 15               | 188      | 50,3 | 161        | 85,2  | 176                 | 46,4 | 147        | 83,5 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,00         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,6627         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,07         | 0,6624        |
|       | Geographic region                        | Asia                | 150      | 39,9 | 142        | 94,7  | 139                 | 36,7 | 126        | 90,6 | 1,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 4,56         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,100        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,12         | 0,1944         | 0,6610                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,02         | 0,1892        |
|       |  | Rest of the world   | 217      | 57,7 | 184        | 84,8  | 225                 | 59,4 | 187        | 83,1 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,88         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,052       | 0,085        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6301         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,06         | 0,6307        |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 228      | 60,6 | 200        | 87,7  | 214                 | 56,5 | 184        | 86,0 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,02         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5895         | 0,5643                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,05         | 0,5891        |
|       |  | >= 80 kg            | 139      | 37,0 | 126        | 90,6  | 150                 | 39,6 | 129        | 86,0 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 3,29         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,120        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,2183         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,03         | 0,2213        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 25         | 92,6  | 34                  | 9,0  | 26         | 76,5 | 3,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 19,90        | 0,161         | Algorithm converged. | -0,012       | 0,335        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,50         | 0,0808         | 0,3534                        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,02         | 0,0938        |
|       |  | A/H3                | 172      | 45,7 | 154        | 89,5  | 179                 | 47,2 | 154        | 86,0 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,65         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3166         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,04         | 0,3179        |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 138        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 122        | 88,4 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,82         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,085       | 0,064        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,7793         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,10         | 0,7803        |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,28         | 0,7101        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 199      | 52,9 | 179        | 89,9  | 213                 | 56,2 | 180        | 84,5 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 2,97         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,010       | 0,119        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,15         | 0,0979         | 0,4256                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,01         | 0,0996        |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 138        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 122        | 88,4 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,82         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,085       | 0,064        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,7793         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,10         | 0,7803        |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,28         | 0,7101        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 170      | 45,2 | 154        | 90,6  | 146                 | 38,5 | 124        | 84,9 | 1,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 3,39         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,129        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,16         | 0,1314         | 0,3056                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,02         | 0,1238        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 196      | 52,1 | 171        | 87,2  | 218                 | 57,5 | 189        | 86,7 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,86         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,070        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,8686         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,8689        |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |               |                      |              |              |               |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 60         | 89,6 | 62                  | 16,4 | 50         | 80,6 | 2,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 5,62         | 0,089         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,212        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,29         | 0,1620         | 0,2740                        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,04         | 0,1554        |
|       |   | No   | 300      | 79,8 | 266        | 88,7 | 302                 | 79,7 | 263        | 87,1 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,89         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,068        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5525         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,04         | 0,5528        |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 132      | 35,1 | 120        | 90,9 | 130                 | 34,3 | 111        | 85,4 | 1,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 3,69         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,133        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,16         | 0,1687         | 0,4365                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,03         | 0,1671        |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 96         | 88,9 | 92                  | 24,3 | 82         | 89,1 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,37         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,089       | 0,085        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9566         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,11         | 0,9567        |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 68         | 85,0 | 101                 | 26,6 | 88         | 87,1 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 1,95         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,123       | 0,081        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,10         | 0,6830         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,15         | 0,6810        |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 42         | 89,4 | 41                  | 10,8 | 32         | 78,0 | 2,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 7,73         | 0,113         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,267        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,38         | 0,1625         |                               | 0,87          | Algorithm converged. | 0,72         | 1,06         | 0,1501        |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 89       | 23,7 | 77         | 86,5 | 94                  | 24,8 | 80         | 85,1 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,58         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,115        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,14         | 0,7845         | 0,7599                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,11         | 0,7853        |
|       |   | No   | 278      | 73,9 | 249        | 89,6 | 270                 | 71,2 | 233        | 86,3 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,29         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,087        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2409         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03         | 0,2398        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 62         | 84,9 | 65                  | 17,2 | 55         | 84,6 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,60         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,117       | 0,123        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,16         | 0,9589         | 0,8832                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,15         | 0,9590        |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 28         | 84,8 | 29                  | 7,7  | 24         | 82,8 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 4,52         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,163       | 0,205        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,28         | 0,8241         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78         | 1,22         | 0,8248        |
|       |   | Other  | 261      | 69,4 | 236        | 90,4 | 270                 | 71,2 | 234        | 86,7 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,50         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,11         | 0,1745         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,02         | 0,1753        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 136        | 93,2 | 141                 | 37,2 | 123        | 87,2 | 1,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 4,48         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,009       | 0,128        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,15         | 0,0946         | 0,3035                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,01         | 0,0918        |
|       |   | No   | 221      | 58,8 | 190        | 86,0 | 223                 | 58,8 | 190        | 85,2 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,81         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8171         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,8173        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 118      | 31,4 | 104        | 88,1 | 120                 | 31,7 | 103        | 85,8 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,62         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,108        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,13         | 0,5977         | 0,8843                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,07         | 0,5985        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |               |                    |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|---------------|--------------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                      |              | 95% CI         |                               |          | p-value (cmh)                                       |               |                    |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          |   | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL |
|       |  | No    | 249      | 66,2 | 222        | 89,2 | 244                 | 64,4 | 210        | 86,1  | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,28         | 0,031         | Algorithm converged.  | -0,027       | 0,089        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,11         | 0,2985         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,90          | 1,03               | 0,2978       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7  | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38                     | 10,51        | 0,133         | Algorithm converged.  | -0,180       | 0,446        | 1,20          | Algorithm converged.                                | 0,77                               | 1,86         | 0,4149         | 0,4837                        | 0,83     | Algorithm converged.                                | 0,54          | 1,29               | 0,4169       |
|       |  | No    | 352      | 93,6 | 314        | 89,2 | 349                 | 92,1 | 303        | 86,8  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,98         | 0,024         | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,072        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,09         | 0,3315         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,92          | 1,03               | 0,3313       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 27                  | 7,1  | 25         | 92,6  | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 4,42         | -0,051        | Algorithm converged.  | -0,241       | 0,139        | 0,94          | Algorithm converged.                                | 0,76                               | 1,17         | 0,6039         | 0,3651                        | 1,06     | Algorithm converged.                                | 0,85          | 1,31               | 0,5829       |
|       |  | No    | 351      | 93,4 | 312        | 88,9 | 337                 | 88,9 | 288        | 85,5  | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,13         | 0,034         | Algorithm converged.  | -0,016       | 0,084        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,10         | 0,1800         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,91          | 1,02               | 0,1786       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 40         | 93,0 | 49                  | 12,9 | 46         | 93,9  | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 4,55         | -0,009        | Algorithm converged.  | -0,110       | 0,093        | 0,99          | Algorithm converged.                                | 0,89                               | 1,10         | 0,8691         | 0,4349                        | 1,01     | Algorithm converged.                                | 0,91          | 1,13               | 0,8692       |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 286        | 88,3 | 315                 | 83,1 | 267        | 84,8  | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,86                     | 2,14         | 0,035         | Algorithm converged.  | -0,018       | 0,088        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,11         | 0,1951         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,90          | 1,02               | 0,1941       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 90         | 84,9 | 94                  | 24,8 | 79         | 84,0  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 2,30         | 0,009         | Algorithm converged.  | -0,092       | 0,109        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,90                               | 1,14         | 0,8666         | 0,6390                        | 0,99     | Algorithm converged.                                | 0,88          | 1,12               | 0,8667       |
|       |  | No    | 261      | 69,4 | 236        | 90,4 | 270                 | 71,2 | 234        | 86,7  | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,85                     | 2,50         | 0,038         | Algorithm converged.  | -0,016       | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,11         | 0,1745         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,90          | 1,02               | 0,1753       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                | NE                            |          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                    | 0,2146       |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 317        | 89,0 | 356                 | 93,9 | 305        | 85,7  | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,12         | 0,034         | Algorithm converged.  | -0,015       | 0,082        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,10         | 0,1765         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,91          | 1,02               | 0,1763       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 43         | 93,5 | 53                  | 14,0 | 44         | 83,0  | 2,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 11,57        | 0,105         | Algorithm converged.  | -0,019       | 0,228        | 1,13          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,30         | 0,1056         | 0,2031                        | 0,89     | Algorithm converged.                                | 0,77          | 1,03               | 0,1136       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No                   | 321      | 85,4 | 283        | 88,2 | 311                 | 82,1 | 269        | 86,5 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,86         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5292         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,5290       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 26         | 78,8 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 2,24         | -0,053        | Algorithm converged. | -0,229       | 0,123        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,17         | 0,5595         | 0,3485                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,33         | 0,5531       |
|           |   | No                   | 334      | 88,8 | 300        | 89,8 | 320                 | 84,4 | 276        | 86,3 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,27         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,014       | 0,085        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,1610         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,1594       |
| 336 Hours | All   | n/a                  | 366      | 97,3 | 320        | 87,4 | 364                 | 96,0 | 316        | 86,8 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,63         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,055        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,06         | 0,8030         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,05         | 0,8031       |
|           | Sex   | Male                 | 182      | 48,4 | 159        | 87,4 | 181                 | 47,8 | 162        | 89,5 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,55         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,087       | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,05         | 0,5240         | 0,2666                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,10         | 0,5245       |
|           |   | Female               | 184      | 48,9 | 161        | 87,5 | 183                 | 48,3 | 154        | 84,2 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,38         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,105        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3587         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,3586       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,04         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,285       | 0,213        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,28         | 0,7768         | 0,8943                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,39         | 0,7763       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 247      | 65,7 | 219        | 88,7 | 253                 | 66,8 | 222        | 87,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,88         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,066        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,7506         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,06         | 0,7509       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 69         | 86,3 | 72                  | 19,0 | 60         | 83,3 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 3,05         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,144        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,19         | 0,6184         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,11         | 0,6175       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 21         | 80,8 | 22                  | 5,8  | 19         | 86,4 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 3,16         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,265       | 0,153        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,20         | 0,6003         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,37         | 0,6081       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 178      | 47,3 | 159        | 89,3 | 188                 | 49,6 | 163        | 86,7 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,42         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,093        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4395         | 0,4311                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4411       |
|           |   | >= 15                | 188      | 50,0 | 161        | 85,6 | 176                 | 46,4 | 153        | 86,9 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,63         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,058        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,7198         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,10         | 0,7205       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 150      | 39,9 | 136        | 90,7 | 139                 | 36,7 | 126        | 90,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,21         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,067        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9955         | 0,8775                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9955       |
|           |   | Rest of the world    | 216      | 57,4 | 184        | 85,2 | 225                 | 59,4 | 190        | 84,4 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,78         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,074        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8284         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,8287       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |   |              |              |               |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|
| Visit | Name                                     | Level               | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk                                       |                                    |              |                | CMH Test                      |               |   |              |              |               |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 227      | 60,4 | 195        | 85,9  | 214                 | 56,5 | 187        | 87,4 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51                     | 1,53         | -0,015        | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,049        | 0,98          | Algorithm converged.                                | 0,91                               | 1,06         | 0,6477         | 0,2818                        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,95         | 1,09         | 0,6485        |
|       |  | >= 80 kg            | 139      | 37,0 | 125        | 89,9  | 150                 | 39,6 | 129        | 86,0 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 2,98         | 0,039         | Algorithm converged.  | -0,035       | 0,114        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,96                               | 1,14         | 0,3044         |                               | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,88         | 1,04         | 0,3073        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 27         | 100,0 | 34                  | 9,0  | 28         | 82,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                | NE                            | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,0226        |
|       |  | A/H3                | 172      | 45,7 | 152        | 88,4  | 179                 | 47,2 | 153        | 85,5 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,41         | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,099        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,95                               | 1,12         | 0,4208         |                               | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,89         | 1,05         | 0,4220        |
|       |  | B                   | 157      | 41,8 | 132        | 84,1  | 138                 | 36,4 | 123        | 89,1 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 1,28         | -0,051        | Algorithm converged.  | -0,128       | 0,027        | 0,94          | Algorithm converged.                                | 0,86                               | 1,03         | 0,2016         |                               | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,97         | 1,16         | 0,2066        |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged.  | -0,259       | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,75                               | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,79         | 1,33         | 0,8490        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 199      | 52,9 | 179        | 89,9  | 213                 | 56,2 | 181        | 85,0 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,87         | 0,050         | Algorithm converged.  | -0,014       | 0,113        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,14         | 0,1273         | 0,1443                        | 0,94          | Algorithm converged.                                | 0,88         | 1,02         | 0,1292        |
|       |  | B                   | 157      | 41,8 | 132        | 84,1  | 138                 | 36,4 | 123        | 89,1 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 1,28         | -0,051        | Algorithm converged.  | -0,128       | 0,027        | 0,94          | Algorithm converged.                                | 0,86                               | 1,03         | 0,2016         |                               | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,97         | 1,16         | 0,2066        |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged.  | -0,259       | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,75                               | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,79         | 1,33         | 0,8490        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 169      | 44,9 | 149        | 88,2  | 146                 | 38,5 | 126        | 86,3 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,30         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,055       | 0,093        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,11         | 0,6222         | 0,6491                        | 0,98          | Algorithm converged.                                | 0,90         | 1,07         | 0,6208        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 196      | 52,1 | 170        | 86,7  | 218                 | 57,5 | 190        | 87,2 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 1,71         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,069       | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged.                                | 0,92                               | 1,07         | 0,8990         |                               | 1,00          | Algorithm converged.                                | 0,93         | 1,08         | 0,8990        |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 67       | 17,8 | 57         | 85,1  | 62                  | 16,4 | 52         | 83,9 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42                     | 2,84         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,113       | 0,137        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,87                               | 1,18         | 0,8506         | 0,9212                        | 0,99          | Algorithm converged.                                | 0,85         | 1,14         | 0,8509        |
|       |  | No                  | 299      | 79,5 | 263        | 88,0  | 302                 | 79,7 | 264        | 87,4 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 1,71         | 0,005         | Algorithm converged.  | -0,047       | 0,058        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,95                               | 1,07         | 0,8396         |                               | 0,99          | Algorithm converged.                                | 0,94         | 1,06         | 0,8397        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 132      | 35,1 | 113        | 85,6 | 130                 | 34,3 | 116        | 89,2 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,50         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,116       | 0,044        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,05         | 0,3769         | 0,7053                        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,14         | 0,3775        |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 92         | 85,2 | 92                  | 24,3 | 78         | 84,8 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,25         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,103        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9367         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,12         | 0,9368        |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 70         | 87,5 | 101                 | 26,6 | 87         | 86,1 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,69         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,113        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,14         | 0,7873         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,10         | 0,7891        |
|       |   | Missing  | 46       | 12,2 | 45         | 97,8 | 41                  | 10,8 | 35         | 85,4 | 7,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 67,06        | 0,125         | Algorithm converged. | 0,008        | 0,241        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,31         | 0,0460         |                               | 0,87          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,00         | 0,0340        |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 89       | 23,7 | 75         | 84,3 | 94                  | 24,8 | 81         | 86,2 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,95         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,084        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,10         | 0,7177         | 0,5800                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,15         | 0,7178        |
|       |   | No   | 277      | 73,7 | 245        | 88,4 | 270                 | 71,2 | 235        | 87,0 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,90         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,6152         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05         | 0,6152        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 62         | 84,9 | 65                  | 17,2 | 54         | 83,1 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 2,86         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,104       | 0,141        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,18         | 0,7672         | 0,9571                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,13         | 0,7672        |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 28         | 84,8 | 29                  | 7,7  | 25         | 86,2 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 3,71         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,189       | 0,162        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,21         | 0,8792         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,25         | 0,8805        |
|       |   | Other  | 260      | 69,1 | 230        | 88,5 | 270                 | 71,2 | 237        | 87,8 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,81         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,062        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,07         | 0,8078         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,06         | 0,8081        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 131        | 89,7 | 141                 | 37,2 | 123        | 87,2 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,65         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,099        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,5094         | 0,5330                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,06         | 0,5090        |
|       |   | No   | 220      | 58,5 | 189        | 85,9 | 223                 | 58,8 | 193        | 86,5 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,63         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,071       | 0,058        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8456         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,09         | 0,8457        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 118      | 31,4 | 101        | 85,6 | 120                 | 31,7 | 103        | 85,8 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,03         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,091       | 0,087        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,11         | 0,9578         | 0,8193                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,11         | 0,9579        |
|       |   | No   | 248      | 66,0 | 219        | 88,3 | 244                 | 64,4 | 213        | 87,3 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,89         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,7319         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,06         | 0,7320        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 10,51        | 0,133         | Algorithm converged. | -0,180       | 0,446        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,86         | 0,4149         | 0,4129                        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,54         | 1,29         | 0,4169        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk   |                                    | CMH Test     |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 351      | 93,4 | 308        | 87,7 | 349                 | 92,1 | 306        | 87,7  | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 1,58         | 0,001         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,049        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,06         | 0,9774         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,06         | 0,9774       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 13         | 81,3 | 27                  | 7,1  | 25         | 92,6  | 0,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 2,34         | -0,113        | Algorithm converged.  | -0,329       | 0,102        | 0,88          | Algorithm converged.  | 0,68                               | 1,14         | 0,3217         | 0,2304                        | 1,14     | Algorithm converged.  | 0,88               | 1,48         | 0,2677       |
|       |  | No    | 350      | 93,1 | 307        | 87,7 | 337                 | 88,9 | 291        | 86,4  | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 1,76         | 0,014         | Algorithm converged.  | -0,037       | 0,064        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,08         | 0,5950         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,04         | 0,5948       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 37         | 86,0 | 49                  | 12,9 | 45         | 91,8  | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 2,09         | -0,058        | Algorithm converged.  | -0,187       | 0,071        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,81                               | 1,08         | 0,3835         | 0,2935                        | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,24         | 0,3759       |
|       |  | No    | 323      | 85,9 | 283        | 87,6 | 315                 | 83,1 | 271        | 86,0  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 1,82         | 0,016         | Algorithm converged.  | -0,037       | 0,068        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,08         | 0,5544         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,04         | 0,5543       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 90         | 84,9 | 94                  | 24,8 | 79         | 84,0  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 2,30         | 0,009         | Algorithm converged.  | -0,092       | 0,109        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,90                               | 1,14         | 0,8666         | 0,9714                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,88               | 1,12         | 0,8667       |
|       |  | No    | 260      | 69,1 | 230        | 88,5 | 270                 | 71,2 | 237        | 87,8  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 1,81         | 0,007         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,062        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,07         | 0,8078         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,06         | 0,8081       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3938       |
|       |  | No    | 355      | 94,4 | 310        | 87,3 | 356                 | 93,9 | 308        | 86,5  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 1,66         | 0,008         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,058        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,07         | 0,7496         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,05         | 0,7498       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 39         | 84,8 | 53                  | 14,0 | 48         | 90,6  | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 1,97         | -0,058        | Algorithm converged.  | -0,188       | 0,072        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,81                               | 1,09         | 0,3890         | 0,2958                        | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,24         | 0,3816       |
|       |  | No    | 320      | 85,1 | 281        | 87,8 | 311                 | 82,1 | 268        | 86,2  | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 1,84         | 0,016         | Algorithm converged.  | -0,036       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,08         | 0,5410         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,04         | 0,5408       |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 33       | 8,8  | 30         | 90,9 | 44                  | 11,6 | 38         | 86,4  | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 6,84         | 0,045         | Algorithm converged.  | -0,096       | 0,187        | 1,05          | Algorithm converged.  | 0,90                               | 1,23         | 0,5284         | 0,5773                        | 0,95     | Algorithm converged.  | 0,81               | 1,11         | 0,5416       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |                                     | No                   | 333      | 88,6 | 290        | 87,1 | 320                 | 84,4 | 278        | 86,9 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,61         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,054        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,06         | 0,9358         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,9359       |
| 360 Hours | All                                 | n/a                  | 365      | 97,1 | 321        | 87,9 | 364                 | 96,0 | 311        | 85,4 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,91         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,074        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3197         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3196       |
|           | Sex                                 | Male                 | 182      | 48,4 | 163        | 89,6 | 181                 | 47,8 | 160        | 88,4 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,17         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,076        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7236         | 0,5794                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7239       |
|           |                                     | Female               | 183      | 48,7 | 158        | 86,3 | 183                 | 48,3 | 151        | 82,5 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,37         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,112        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3137         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3136       |
|           | Age                                 | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170       | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,8456                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|           |                                     | >= 18 to <= 64 years | 246      | 65,4 | 218        | 88,6 | 253                 | 66,8 | 218        | 86,2 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,13         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,083        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4094         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,4102       |
|           |                                     | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 68         | 85,0 | 72                  | 19,0 | 61         | 84,7 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,48         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,117        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,15         | 0,9620         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,14         | 0,9621       |
|           |                                     | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                  | 5,8  | 17         | 77,3 | 2,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 10,76        | 0,112         | Algorithm converged. | -0,102       | 0,326        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,49         | 0,3186         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,14         | 0,3051       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 14                | 178      | 47,3 | 163        | 91,6 | 188                 | 49,6 | 158        | 84,0 | 2,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 3,98         | 0,075         | Algorithm converged. | 0,009        | 0,142        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,18         | 0,0281         | 0,0485                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 0,99         | 0,0285       |
|           |                                     | >= 15                | 187      | 49,7 | 158        | 84,5 | 176                 | 46,4 | 153        | 86,9 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,48         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,096       | 0,048        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,06         | 0,5064         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,12         | 0,5078       |
|           | Geographic region                   | Asia                 | 150      | 39,9 | 140        | 93,3 | 139                 | 36,7 | 127        | 91,4 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 3,17         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,081        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,5311         | 0,8882                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5295       |
|           |                                     | Rest of the world    | 215      | 57,2 | 181        | 84,2 | 225                 | 59,4 | 184        | 81,8 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,95         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,094        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,5014         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,5024       |
|           | Body weight                         | < 80 kg              | 226      | 60,1 | 197        | 87,2 | 214                 | 56,5 | 183        | 85,5 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,98         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,081        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,6140         | 0,6677                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6137       |
|           |                                     | >= 80 kg             | 139      | 37,0 | 124        | 89,2 | 150                 | 39,6 | 128        | 85,3 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,86         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3226         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3254       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                   | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 24         | 88,9  | 34                 | 9,0  | 28         | 82,4 | 1,71                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 7,60         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,109       | 0,240        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,88                              | 1,32         | 0,4651         | 0,7530                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,14         | 0,4783       |
|       |  | A/H3                                     | 171      | 45,5 | 152        | 88,9  | 179                | 47,2 | 151        | 84,4 | 1,48                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,77         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,116        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,14         | 0,2132         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2146       |
|       |  | B  | 157      | 41,8 | 136        | 86,6  | 138                | 36,4 | 120        | 87,0 | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,91         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,074        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,09         | 0,9329         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,9331       |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                 | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged. | -0,259       | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,75                              | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,33         | 0,8490       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 198      | 52,7 | 176        | 88,9  | 213                | 56,2 | 179        | 84,0 | 1,52                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,70         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,114        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,14         | 0,1504         | 0,5564                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1525       |
|       |  | B  | 157      | 41,8 | 136        | 86,6  | 138                | 36,4 | 120        | 87,0 | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,91         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,074        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,09         | 0,9329         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,9331       |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                 | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged. | -0,259       | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,75                              | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,33         | 0,8490       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 168      | 44,7 | 153        | 91,1  | 146                | 38,5 | 124        | 84,9 | 1,81                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 3,64         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,011       | 0,134        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                              | 1,17         | 0,0998         | 0,1880                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,01         | 0,0929       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 196      | 52,1 | 167        | 85,2  | 218                | 57,5 | 187        | 85,8 | 0,95                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,65         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,074       | 0,062        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,08         | 0,8682         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,8682       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                  | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 56         | 83,6  | 62                 | 16,4 | 51         | 82,3 | 1,10                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,75         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,117       | 0,143        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,19         | 0,8419         | 0,8486                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,15         | 0,8423       |
|       |  | No                                       | 298      | 79,3 | 265        | 88,9  | 302                | 79,7 | 260        | 86,1 | 1,30                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,11         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,10         | 0,2941         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,2944       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 131      | 34,8 | 117        | 89,3  | 130                | 34,3 | 115        | 88,5 | 1,09                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,36         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,085        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,10         | 0,8268         | 0,9942                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8271       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 28,7 | 93         | 86,1  | 92                 | 24,3 | 78         | 84,8 | 1,11                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,45         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,111        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,14         | 0,7911         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,7908       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 80       | 21,3 | 71         | 88,8  | 101                | 26,6 | 89         | 88,1 | 1,06                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,67         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,100        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,12         | 0,8949         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,10         | 0,8955       |
|       |  | Missing                                  | 46       | 12,2 | 40         | 87,0  | 41                 | 10,8 | 29         | 70,7 | 2,76                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 8,21         | 0,162         | Algorithm converged. | -0,008       | 0,332        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,54         | 0,0739         |                               | 0,81     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,02         | 0,0637       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level                         | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------------------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                               | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                               | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Vaccination status   | Yes                           | 89       | 23,7 | 76         | 85,4 | 94                  | 24,8 | 80         | 85,1 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,32         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,100       | 0,106        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9564         | 0,6312                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,9565       |
|       |  | No                            | 276      | 73,4 | 245        | 88,8 | 270                 | 71,2 | 231        | 85,6 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,21         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,088        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,2628         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2620       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   |                               | 73       | 19,4 | 61         | 83,6 | 65                  | 17,2 | 55         | 84,6 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 2,31         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,133       | 0,112        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,14         | 0,8657         | 0,5091                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,17         | 0,8664       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years) | 33       | 8,8  | 30         | 90,9 | 29                  | 7,7  | 23         | 79,3 | 2,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 11,56        | 0,116         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,293        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,42         | 0,2133         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,08         | 0,1994       |
|       |  | Other                         | 259      | 68,9 | 230        | 88,8 | 270                 | 71,2 | 233        | 86,3 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,12         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3825         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3835       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes                           | 146      | 38,8 | 131        | 89,7 | 141                 | 37,2 | 121        | 85,8 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,95         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3137         | 0,6510                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3123       |
|       |  | No                            | 219      | 58,2 | 190        | 86,8 | 223                 | 58,8 | 190        | 85,2 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,95         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6375         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6380       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes                           | 118      | 31,4 | 102        | 86,4 | 120                 | 31,7 | 103        | 85,8 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,20         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,082       | 0,094        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,12         | 0,8922         | 0,6071                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,8924       |
|       |  | No                            | 247      | 65,7 | 219        | 88,7 | 244                 | 64,4 | 208        | 85,2 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,30         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,094        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,2617         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2612       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes                           | 15       | 4,0  | 11         | 73,3 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 6,60         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,260       | 0,394        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,76         | 0,6912         | 0,7754                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,45         | 0,6953       |
|       |  | No                            | 350      | 93,1 | 310        | 88,6 | 349                 | 92,1 | 301        | 86,2 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,94         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,072        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3546         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3545       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes                           | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 27                  | 7,1  | 25         | 92,6 | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 4,42         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,241       | 0,139        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,17         | 0,6039         | 0,3845                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,31         | 0,5829       |
|       |  | No                            | 349      | 92,8 | 307        | 88,0 | 337                 | 88,9 | 286        | 84,9 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,02         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,082        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2373         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,2362       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |            | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |            | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes        | 43       | 11,4 | 34         | 79,1 | 49                  | 12,9 | 46         | 93,9 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 0,98         | -0,148        | Algorithm converged. | -0,287       | -0,009       | 0,84          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,00         | 0,0473         | 0,0081                        | 1,19     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,41         | 0,0364       |
|           |   | No         | 322      | 85,6 | 287        | 89,1 | 315                 | 83,1 | 265        | 84,1 | 1,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 2,46         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,103        | 1,06          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,13         | 0,0647         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,00         | 0,0636       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes        | 106      | 28,2 | 91         | 85,8 | 94                  | 24,8 | 78         | 83,0 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,68         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,130        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5780         | 0,9382                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,09         | 0,5766       |
|           |   | No         | 259      | 68,9 | 230        | 88,8 | 270                 | 71,2 | 233        | 86,3 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,12         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3825         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3835       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes        | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 24,38        | 0,025         | Algorithm converged. | -0,270       | 0,320        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,44         | 0,8685         | 0,9971                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,36         | 0,8705       |
|           |   | No         | 355      | 94,4 | 312        | 87,9 | 356                 | 93,9 | 304        | 85,4 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,92         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3287         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3288       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes        | 46       | 12,2 | 38         | 82,6 | 53                  | 14,0 | 51         | 96,2 | 0,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 0,93         | -0,136        | Algorithm converged. | -0,257       | -0,015       | 0,86          | Algorithm converged. | 0,74                               | 0,99         | 0,0364         | 0,0043                        | 1,16     | Algorithm converged. | 1,01               | 1,34         | 0,0257       |
|           |   | No         | 319      | 84,8 | 283        | 88,7 | 311                 | 82,1 | 260        | 83,6 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 2,44         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,105        | 1,06          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,13         | 0,0643         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,00         | 0,0631       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes        | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 5,14         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,117       | 0,193        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,25         | 0,6323         | 0,8593                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,15         | 0,6405       |
|           |   | No         | 332      | 88,3 | 292        | 88,0 | 320                 | 84,4 | 274        | 85,6 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,93         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3812         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3804       |
| 384 Hours | All   | n/a        | 363      | 96,5 | 316        | 87,1 | 364                 | 96,0 | 317        | 87,1 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,54         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,048        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,06         | 0,9886         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,06         | 0,9886       |
|           | Sex   | Male       | 181      | 48,1 | 161        | 89,0 | 181                 | 47,8 | 161        | 89,0 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,93         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,065        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 1,0000         | 0,9867                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 1,0000       |
|           |   | Female     | 182      | 48,4 | 155        | 85,2 | 183                 | 48,3 | 156        | 85,2 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,77         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,074       | 0,072        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9826         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9826       |
|           | Age   | < 18 years | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170       | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,4643                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |  |              |               |                    |              |   |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               | CMH Test |               |                    |              |              |   |      |      |        |        |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|--------------|---|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---|------|------|--------|--------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               | Relative Risk      |              |   |               | Relative Risk      |                                    | CMH Test     |                      |                               |          |               |                    |              |              |   |      |      |        |        |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh)                                       |      |      |        |        |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 244      | 64,9 | 210        | 86,1  | 253                 | 66,8 | 224        | 88,5 | 0,80                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47         | 1,36          | -0,025             |              | Algorithm converged.  | -0,083        | 0,034              | 0,97                               |              | Algorithm converged. | 0,91                          | 1,04     | 0,4088        |                    | 1,03         |              | Algorithm converged.                                | 0,96 | 1,10 | 0,4081 |        |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 70         | 87,5  | 72                  | 19,0 | 60         | 83,3 | 1,40                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57         | 3,47          | 0,042              |              | Algorithm converged.  | -0,071        | 0,154              | 1,05                               |              | Algorithm converged. | 0,92                          | 1,20     | 0,4701        |                    | 0,95         |              | Algorithm converged.                                | 0,83 | 1,09 | 0,4675 |        |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 24         | 92,3  | 22                  | 5,8  | 18         | 81,8 | 2,67                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44         | 16,20         | 0,105              |              | Algorithm converged.  | -0,086        | 0,296              | 1,13                               |              | Algorithm converged. | 0,90                          | 1,41     | 0,2957        |                    | 0,89         |              | Algorithm converged.                                | 0,71 | 1,11 | 0,2786 |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 177      | 47,1 | 158        | 89,3  | 188                 | 49,6 | 163        | 86,7 | 1,28                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68         | 2,41          | 0,026              |              | Algorithm converged.  | -0,041        | 0,092              | 1,03                               |              | Algorithm converged. | 0,95                          | 1,11     | 0,4511        | 0,3037             | 0,97         |              | Algorithm converged.                                | 0,90 | 1,05 | 0,4528 |        |
|       |  | >= 15                | 186      | 49,5 | 158        | 84,9  | 176                 | 46,4 | 154        | 87,5 | 0,81                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44         | 1,47          | -0,026             |              | Algorithm converged.  | -0,096        | 0,045              | 0,97                               |              | Algorithm converged. | 0,89                          | 1,05     | 0,4807        |                    | 1,03         |              | Algorithm converged.                                | 0,95 | 1,12 | 0,4821 |        |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 149      | 39,6 | 134        | 89,9  | 139                 | 36,7 | 128        | 92,1 | 0,77                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34         | 1,73          | -0,022             |              | Algorithm converged.  | -0,087        | 0,044              | 0,98                               |              | Algorithm converged. | 0,91                          | 1,05     | 0,5226        | 0,5133             | 1,02         |              | Algorithm converged.                                | 0,95 | 1,10 | 0,5247 |        |
|       |  | Rest of the world    | 214      | 56,9 | 182        | 85,0  | 225                 | 59,4 | 189        | 84,0 | 1,08                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65         | 1,82          | 0,010              |              | Algorithm converged.  | -0,057        | 0,078              | 1,01                               |              | Algorithm converged. | 0,93                          | 1,10     | 0,7617        |                    | 0,99         |              | Algorithm converged.                                | 0,91 | 1,07 | 0,7622 |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 225      | 59,8 | 190        | 84,4  | 214                 | 56,5 | 186        | 86,9 | 0,82                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48         | 1,40          | -0,025             |              | Algorithm converged.  | -0,090        | 0,041              | 0,97                               |              | Algorithm converged. | 0,90                          | 1,05     | 0,4597        | 0,1936             | 1,03         |              | Algorithm converged.                                | 0,95 | 1,11 | 0,4609 |        |
|       |  | >= 80 kg             | 138      | 36,7 | 126        | 91,3  | 150                 | 39,6 | 131        | 87,3 | 1,52                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71         | 3,27          | 0,040              |              | Algorithm converged.  | -0,031        | 0,111              | 1,05                               |              | Algorithm converged. | 0,97                          | 1,13     | 0,2747        |                    | 0,96         |              | Algorithm converged.                                | 0,88 | 1,04 | 0,2782 |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 26       | 6,9  | 25         | 96,2  | 34                  | 9,0  | 30         | 88,2 | 3,33                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35         | 31,76         | 0,079              |              | Algorithm converged.  | -0,052        | 0,210              | 1,09                               |              | Algorithm converged. | 0,94                          | 1,26     | 0,2448        | NE                 | 0,92         |              | Algorithm converged.                                | 0,79 | 1,06 | 0,2755 |        |
|       |  | A/H3                 | 170      | 45,2 | 144        | 84,7  | 179                 | 47,2 | 153        | 85,5 | 0,94                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52         | 1,70          | -0,008             |              | Algorithm converged.  | -0,082        | 0,067              | 0,99                               |              | Algorithm converged. | 0,91                          | 1,08     | 0,8403        |                    | 1,01         |              | Algorithm converged.                                | 0,92 | 1,10 | 0,8404 |        |
|       |  | B                    | 157      | 41,8 | 137        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 123        | 89,1 | 0,84                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41         | 1,70          | -0,019             |              | Algorithm converged.  | -0,092        | 0,055              | 0,98                               |              | Algorithm converged. | 0,90                          | 1,06     | 0,6187        |                    | 1,02         |              | Algorithm converged.                                | 0,94 | 1,11 | 0,6209 |        |
|       |  | Miscellaneous        | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    |              | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                    |                                    |              |                      |                               |          |               |                    |              |              | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |      |        | 0,2042 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |  |              |               |                    |               |   |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |   |                               | CMH Test |               |                    |   |              |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--|--------------|---------------|--------------------|---------------|---|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|---|-------------------------------|----------|---------------|--------------------|---|--------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference                           |              |               |                    | Relative Risk |   |               |                    | Relative Risk                      |              |   |                               |          |               |                    |   |              |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)                                      | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh)        |      |      |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 196      | 52,1 | 169        | 86,2  | 213                 | 56,2 | 183        | 85,9 | 1,03                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59         | 1,80          | 0,003              |               | Algorithm converged.  | -0,064        | 0,070              | 1,00                               |              | Algorithm converged.                                | 0,93                          | 1,09     | 0,9281        | NE                 | 1,00  |              | Algorithm converged. | 0,92 | 1,08 | 0,9283 |
|       |  | B  | 157      | 41,8 | 137        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 123        | 89,1 | 0,84                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41         | 1,70          | -0,019             |               | Algorithm converged.  | -0,092        | 0,055              | 0,98                               |              | Algorithm converged.                                | 0,90                          | 1,06     | 0,6187        | 1,02               |   |              | Algorithm converged. | 0,94 | 1,11 | 0,6209 |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | *                                  |                    | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |                    | *             | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                    |                                    | *            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                               |          |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                      |      |      | 0,2042 |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 167      | 44,4 | 149        | 89,2  | 146                 | 38,5 | 129        | 88,4 | 1,09                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54         | 2,20          | 0,009              |               | Algorithm converged.  | -0,061        | 0,079              | 1,01                               |              | Algorithm converged.                                | 0,93                          | 1,09     | 0,8090        | 0,6900             | 0,99  |              | Algorithm converged. | 0,92 | 1,07 | 0,8088 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 195      | 51,9 | 166        | 85,1  | 218                 | 57,5 | 188        | 86,2 | 0,91                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53         | 1,59          | -0,011             |               | Algorithm converged.  | -0,079        | 0,057              | 0,99                               |              | Algorithm converged.                                | 0,91                          | 1,07     | 0,7481        | 1,01               |   |              | Algorithm converged. | 0,94 | 1,10 | 0,7478 |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |  | NE           | NE            | NE                 |               | NE  | NE            | NE                 |                                    | NE           | NE  | NE                            | NE       | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE                   | NE   | NE   |        |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 56         | 83,6  | 62                  | 16,4 | 55         | 88,7 | 0,65                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23         | 1,79          | -0,051             |               | Algorithm converged.  | -0,170        | 0,067              | 0,94                               |              | Algorithm converged.                                | 0,82                          | 1,08     | 0,3990        | 0,3513             | 1,06  |              | Algorithm converged. | 0,92 | 1,22 | 0,4029 |
|       |  | No                                       | 296      | 78,7 | 260        | 87,8  | 302                 | 79,7 | 262        | 86,8 | 1,10                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68         | 1,79          | 0,011              |               | Algorithm converged.  | -0,043        | 0,064              | 1,01                               |              | Algorithm converged.                                | 0,95                          | 1,08     | 0,6909        | 0,99               |   |              | Algorithm converged. | 0,93 | 1,05 | 0,6912 |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 130      | 34,6 | 115        | 88,5  | 130                 | 34,3 | 117        | 90,0 | 0,85                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39         | 1,87          | -0,015             |               | Algorithm converged.  | -0,091        | 0,060              | 0,98                               |              | Algorithm converged.                                | 0,90                          | 1,07     | 0,6892        | 0,9872             | 1,02  |              | Algorithm converged. | 0,93 | 1,11 | 0,6896 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 28,7 | 94         | 87,0  | 92                  | 24,3 | 81         | 88,0 | 0,91                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39         | 2,12          | -0,010             |               | Algorithm converged.  | -0,102        | 0,082              | 0,99                               |              | Algorithm converged.                                | 0,89                          | 1,10     | 0,8296        | 1,01               |   |              | Algorithm converged. | 0,91 | 1,12 | 0,8306 |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 80       | 21,3 | 67         | 83,8  | 101                 | 26,6 | 85         | 84,2 | 0,97                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44         | 2,16          | -0,004             |               | Algorithm converged.  | -0,112        | 0,104              | 1,00                               |              | Algorithm converged.                                | 0,88                          | 1,13     | 0,9408        | 1,00               |   |              | Algorithm converged. | 0,88 | 1,14 | 0,9409 |
|       |  | Missing                                  | 45       | 12,0 | 40         | 88,9  | 41                  | 10,8 | 34         | 82,9 | 1,65                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48         | 5,66          | 0,060              |               | Algorithm converged.  | -0,088        | 0,207              | 1,07                               |              | Algorithm converged.                                | 0,90                          | 1,27     | 0,4318        | 0,93               |   |              | Algorithm converged. | 0,78 | 1,11 | 0,4282 |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 89       | 23,7 | 80         | 89,9  | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 1,30                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52         | 3,26          | 0,027              |               | Algorithm converged.  | -0,066        | 0,119              | 1,03                               |              | Algorithm converged.                                | 0,93                          | 1,14     | 0,5726        | 0,5207             | 0,97  |              | Algorithm converged. | 0,87 | 1,08 | 0,5745 |
|       |  | No                                       | 274      | 72,9 | 236        | 86,1  | 270                 | 71,2 | 235        | 87,0 | 0,92                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56         | 1,52          | -0,009             |               | Algorithm converged.  | -0,066        | 0,048              | 0,99                               |              | Algorithm converged.                                | 0,93                          | 1,06     | 0,7566        | 1,01               |   |              | Algorithm converged. | 0,95 | 1,08 | 0,7569 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |   |                          |               |                    |               |                      |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               |               |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|---|--------------------------|---------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------|------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    |   | Absolute Risk Difference |               |                    | Relative Risk |                      |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               | CMH Test      |                    |              |              |               |                      |      |      |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL         | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |                      |      |      |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 64         | 87,7 | 65                  | 17,2 | 53         | 81,5 | 1,61                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 4,11          | 0,061              |               | Algorithm converged. | -0,058        | 0,182              | 1,08                               |              | Algorithm converged. | 0,93                          | 1,24          | 0,3241             | 0,3893       | 0,93         |               | Algorithm converged. | 0,81 | 1,07 | 0,3185 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 30         | 90,9 | 29                  | 7,7  | 25         | 86,2 | 1,60                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 7,83          | 0,047              |               | Algorithm converged. | -0,112        | 0,206              | 1,05                               |              | Algorithm converged. | 0,88                          | 1,26          | 0,5657             |              | 0,95         |               | Algorithm converged. | 0,79 | 1,14 | 0,5626 |
|       |  | Other  | 257      | 68,4 | 222        | 86,4 | 270                 | 71,2 | 239        | 88,5 | 0,82                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,38          | -0,021             |               | Algorithm converged. | -0,078        | 0,035              | 0,98                               |              | Algorithm converged. | 0,91                          | 1,04          | 0,4599             |              | 1,02         |               | Algorithm converged. | 0,96 | 1,09 | 0,4592 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 145      | 38,6 | 124        | 85,5 | 141                 | 37,2 | 125        | 88,7 | 0,76                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,52          | -0,031             |               | Algorithm converged. | -0,109        | 0,046              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,88                          | 1,05          | 0,4294             | 0,3154       | 1,04         |               | Algorithm converged. | 0,95 | 1,13 | 0,4304 |
|       |  | No   | 218      | 58,0 | 192        | 88,1 | 223                 | 58,8 | 192        | 86,1 | 1,19                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,08          | 0,020              |               | Algorithm converged. | -0,043        | 0,082              | 1,02                               |              | Algorithm converged. | 0,95                          | 1,10          | 0,5364             |              | 0,98         |               | Algorithm converged. | 0,91 | 1,05 | 0,5370 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 118      | 31,4 | 106        | 89,8 | 120                 | 31,7 | 99         | 82,5 | 1,87                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 4,01          | 0,073              |               | Algorithm converged. | -0,014        | 0,160              | 1,09                               |              | Algorithm converged. | 0,98                          | 1,21          | 0,1031             | 0,0410       | 0,92         |               | Algorithm converged. | 0,83 | 1,02 | 0,1025 |
|       |  | No   | 245      | 65,2 | 210        | 85,7 | 244                 | 64,4 | 218        | 89,3 | 0,72                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,23          | -0,036             |               | Algorithm converged. | -0,095        | 0,022              | 0,96                               |              | Algorithm converged. | 0,90                          | 1,03          | 0,2251             |              | 1,04         |               | Algorithm converged. | 0,97 | 1,11 | 0,2250 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 14       | 3,7  | 9          | 64,3 | 15                  | 4,0  | 9          | 60,0 | 1,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 5,40          | 0,043              |               | Algorithm converged. | -0,310        | 0,396              | 1,07                               |              | Algorithm converged. | 0,61                          | 1,89          | 0,8120             | 0,8043       | 0,93         |               | Algorithm converged. | 0,53 | 1,65 | 0,8153 |
|       |  | No   | 349      | 92,8 | 307        | 88,0 | 349                 | 92,1 | 308        | 88,3 | 0,97                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,54          | -0,003             |               | Algorithm converged. | -0,051        | 0,045              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,94                          | 1,05          | 0,9069             |              | 1,00         |               | Algorithm converged. | 0,95 | 1,06 | 0,9070 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 16       | 4,3  | 15         | 93,8 | 27                  | 7,1  | 25         | 92,6 | 1,20                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 14,39         | 0,012              |               | Algorithm converged. | -0,143        | 0,166              | 1,01                               |              | Algorithm converged. | 0,86                          | 1,19          | 0,8830             | 0,9006       | 0,99         |               | Algorithm converged. | 0,84 | 1,17 | 0,8868 |
|       |  | No   | 347      | 92,3 | 301        | 86,7 | 337                 | 88,9 | 292        | 86,6 | 1,01                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,57          | 0,001              |               | Algorithm converged. | -0,050        | 0,052              | 1,00                               |              | Algorithm converged. | 0,94                          | 1,06          | 0,9703             |              | 1,00         |               | Algorithm converged. | 0,94 | 1,06 | 0,9703 |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes  | 42       | 11,2 | 36         | 85,7 | 49                  | 12,9 | 46         | 93,9 | 0,39                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 1,67          | -0,082             |               | Algorithm converged. | -0,207        | 0,044              | 0,91                               |              | Algorithm converged. | 0,79                          | 1,05          | 0,2114             | 0,1700       | 1,10         |               | Algorithm converged. | 0,95 | 1,26 | 0,1959 |
|       |  | No   | 321      | 85,4 | 280        | 87,2 | 315                 | 83,1 | 271        | 86,0 | 1,11                               |                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,75          | 0,012              |               | Algorithm converged. | -0,041        | 0,065              | 1,01                               |              | Algorithm converged. | 0,95                          | 1,08          | 0,6579             |              | 0,99         |               | Algorithm converged. | 0,93 | 1,05 | 0,6580 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |   |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                      |              |                |                               | p-value (cmh) |   |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes                  | 106      | 28,2 | 94         | 88,7 | 94                  | 24,8 | 78         | 83,0  | 1,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 3,60         | 0,057         | Algorithm converged.  | -0,040       | 0,154        | 1,07          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,20         | 0,2536         | 0,1694                        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,83               | 1,05         | 0,2474       |
|           |   | No                   | 257      | 68,4 | 222        | 86,4 | 270                 | 71,2 | 239        | 88,5  | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 1,38         | -0,021        | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,035        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,91                               | 1,04         | 0,4599         |                               | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,09         | 0,4592       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3711       |
|           |   | No                   | 353      | 93,9 | 307        | 87,0 | 356                 | 93,9 | 309        | 86,8  | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 1,57         | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,051        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,06         | 0,9462         |                               | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,06         | 0,9462       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 40         | 87,0 | 53                  | 14,0 | 50         | 94,3  | 0,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 1,70         | -0,074        | Algorithm converged.  | -0,189       | 0,042        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,81                               | 1,05         | 0,2189         | 0,1789                        | 1,08          | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,24         | 0,2048       |
|           |   | No                   | 317      | 84,3 | 276        | 87,1 | 311                 | 82,1 | 267        | 85,9  | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,75         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,066        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,08         | 0,6567         |                               | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,05         | 0,6568       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 27         | 81,8 | 44                  | 11,6 | 40         | 90,9  | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 1,75         | -0,091        | Algorithm converged.  | -0,248       | 0,066        | 0,90          | Algorithm converged.  | 0,75                               | 1,08         | 0,2669         | 0,2188                        | 1,11          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,34         | 0,2433       |
|           |   | No                   | 330      | 87,8 | 289        | 87,6 | 320                 | 84,4 | 277        | 86,6  | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 1,73         | 0,010         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,062        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,07         | 0,7004         |                               | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,05         | 0,7005       |
| 408 Hours | All   | n/a                  | 363      | 96,5 | 316        | 87,1 | 364                 | 96,0 | 309        | 84,9  | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,82         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,029       | 0,072        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,09         | 0,4015         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,4016       |
|           | Sex   | Male                 | 181      | 48,1 | 161        | 89,0 | 181                 | 47,8 | 157        | 86,7  | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 2,32         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,045       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,11         | 0,5202         | 0,9982                        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,05         | 0,5205       |
|           |   | Female               | 182      | 48,4 | 155        | 85,2 | 183                 | 48,3 | 152        | 83,1  | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 2,05         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,054       | 0,096        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,12         | 0,5825         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,07         | 0,5829       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2  | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 3,16         | -0,113        | Algorithm converged.  | -0,389       | 0,162        | 0,87          | Algorithm converged.  | 0,62                               | 1,23         | 0,4352         | 0,4848                        | 1,15          | Algorithm converged.  | 0,81               | 1,62         | 0,4179       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 244      | 64,9 | 213        | 87,3 | 253                 | 66,8 | 216        | 85,4  | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,97         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,10         | 0,5332         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,05         | 0,5340       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 70         | 87,5 | 72                  | 19,0 | 62         | 86,1 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,89         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,094       | 0,122        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,15         | 0,8009         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,8010       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                  | 5,8  | 16         | 72,7 | 2,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 13,22        | 0,157         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,380        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,63         | 0,1873         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,10         | 0,1685       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 177      | 47,1 | 161        | 91,0 | 188                 | 49,6 | 163        | 86,7 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 3,00         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,13         | 0,1964         | 0,4712                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,1985       |
|       |  | >= 15                | 186      | 49,5 | 155        | 83,3 | 176                 | 46,4 | 146        | 83,0 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,78         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,073       | 0,081        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,10         | 0,9234         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,09         | 0,9234       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 149      | 39,6 | 142        | 95,3 | 139                 | 36,7 | 128        | 92,1 | 1,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 4,63         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,2652         | 0,6708                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,2608       |
|       |  | Rest of the world    | 214      | 56,9 | 174        | 81,3 | 225                 | 59,4 | 181        | 80,4 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,70         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,082        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,8180         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,8183       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 225      | 59,8 | 201        | 89,3 | 214                 | 56,5 | 184        | 86,0 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,42         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,095        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,2874         | 0,5486                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2857       |
|       |  | >= 80 kg             | 138      | 36,7 | 115        | 83,3 | 150                 | 39,6 | 125        | 83,3 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,86         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,086        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,11         | 1,0000         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,11         | 1,0000       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 26       | 6,9  | 22         | 84,6 | 34                  | 9,0  | 30         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 3,26         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,212       | 0,140        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,18         | 0,6884         | 0,6982                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,28         | 0,6852       |
|       |  | A/H3                 | 170      | 45,2 | 149        | 87,6 | 179                 | 47,2 | 148        | 82,7 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,70         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,124        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,16         | 0,1921         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,03         | 0,1935       |
|       |  | B                    | 157      | 41,8 | 136        | 86,6 | 138                 | 36,4 | 120        | 87,0 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,91         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,074        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,09         | 0,9329         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,9331       |
|       |  | Miscellaneous        | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,7101       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 196      | 52,1 | 171        | 87,2 | 213                 | 56,2 | 178        | 83,6 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,34         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,105        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,2919         | 0,7249                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2943       |
|       |  | B                    | 157      | 41,8 | 136        | 86,6 | 138                 | 36,4 | 120        | 87,0 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,91         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,074        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,09         | 0,9329         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,9331       |
|       |  | Miscellaneous        | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,7101       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |              |              |               |
|-------|---|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk |                                    |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|       |   |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Time to treatment from flu onset                  | >= 0 to <= 24 hours                                  | 167      | 44,4 | 152        | 91,0  | 146                 | 38,5 | 128        | 87,7 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,94         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,102        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96          | 1,12                               | 0,3420         | 0,6025                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,04         | 0,3369        |
|       |   | > 24 to <= 48 hours                                  | 195      | 51,9 | 163        | 83,6  | 218                 | 57,5 | 181        | 83,0 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,75         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,078        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92          | 1,10                               | 0,8784         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,08         | 0,8786        |
|       |   | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 60         | 89,6  | 62                  | 16,4 | 54         | 87,1 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 3,74         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,136        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91          | 1,17                               | 0,6653         | 0,9580                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,10         | 0,6650        |
|       |   | No   | 296      | 78,7 | 256        | 86,5  | 302                 | 79,7 | 255        | 84,4 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,86         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96          | 1,09                               | 0,4772         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04         | 0,4777        |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 130      | 34,6 | 118        | 90,8  | 130                 | 34,3 | 113        | 86,9 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 3,24         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,115        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96          | 1,14                               | 0,3255         | 0,6606                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,04         | 0,3255        |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 90         | 83,3  | 92                  | 24,3 | 76         | 82,6 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,20         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,097       | 0,112        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89          | 1,14                               | 0,8920         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,12         | 0,8921        |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 69         | 86,3  | 101                 | 26,6 | 89         | 88,1 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 2,03         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,117       | 0,080        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87          | 1,10                               | 0,7102         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,14         | 0,7085        |
|       |   | Missing  | 45       | 12,0 | 39         | 86,7  | 41                  | 10,8 | 31         | 75,6 | 2,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 6,40         | 0,111         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,275        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,93          | 1,41                               | 0,1989         |                               | 0,87          | Algorithm converged. | 0,71         | 1,07         | 0,1907        |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 89       | 23,7 | 76         | 85,4  | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,99         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,118       | 0,081        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87          | 1,10                               | 0,7177         | 0,3626                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,15         | 0,7178        |
|       |   | No   | 274      | 72,9 | 240        | 87,6  | 270                 | 71,2 | 227        | 84,1 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,17         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,094        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97          | 1,12                               | 0,2404         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,03         | 0,2398        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 63         | 86,3  | 65                  | 17,2 | 54         | 83,1 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 3,25         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,088       | 0,153        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,90          | 1,20                               | 0,6012         | 0,7335                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,11         | 0,5999        |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 30         | 90,9  | 29                  | 7,7  | 24         | 82,8 | 2,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 9,61         | 0,082         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,250        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,90          | 1,34                               | 0,3527         |                               | 0,91          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,11         | 0,3434        |
|       |   | Other  | 257      | 68,4 | 223        | 86,8  | 270                 | 71,2 | 231        | 85,6 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,82         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,071        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,09                               | 0,6863         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,06         | 0,6868        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 145      | 38,6 | 127        | 87,6  | 141                 | 37,2 | 118        | 83,7 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,68         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,120        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,15                               | 0,3486         | 0,5883                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,05         | 0,3478        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 218      | 58,0 | 189        | 86,7 | 223                 | 58,8 | 191        | 85,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,88         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,075        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7501         |                               |          | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,06         | 0,7504        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 118      | 31,4 | 101        | 85,6 | 120                 | 31,7 | 99         | 82,5 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,53         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,124        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,16         | 0,5149         | 0,7940                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86                 | 1,08         | 0,5157       |               |
|       |  | No    | 245      | 65,2 | 215        | 87,8 | 244                 | 64,4 | 210        | 86,1 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,96         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,5798         |                               |          | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05         | 0,5801        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 14       | 3,7  | 11         | 78,6 | 15                  | 4,0  | 11         | 73,3 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 7,40         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,258        | 0,363        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,61         | 0,7414         | 0,8283                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,62                 | 1,41         | 0,7462       |               |
|       |  | No    | 349      | 92,8 | 305        | 87,4 | 349                 | 92,1 | 298        | 85,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,83         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,071        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4399         |                               |          | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,4400        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 15         | 93,8 | 27                  | 7,1  | 26         | 96,3 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 9,91         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,164        | 0,113        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,13         | 0,7201         | 0,4400                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,19         | 0,7049       |               |
|       |  | No    | 347      | 92,3 | 301        | 86,7 | 337                 | 88,9 | 283        | 84,0 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,91         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3068         |                               |          | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03         | 0,3061        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 42       | 11,2 | 37         | 88,1 | 49                  | 12,9 | 48         | 98,0 | 0,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,38         | -0,099        | Algorithm converged. | -0,204        | 0,007        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,01         | 0,0787         | 0,0163                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,99                 | 1,25         | 0,0601       |               |
|       |  | No    | 321      | 85,4 | 279        | 86,9 | 315                 | 83,1 | 261        | 82,9 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,13         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,015        | 0,096        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,12         | 0,1541         |                               |          | 0,95                 | Algorithm converged. | 0,89         | 1,02         | 0,1532        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 93         | 87,7 | 94                  | 24,8 | 78         | 83,0 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 3,24         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,146        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,19         | 0,3461         | 0,5420                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,84                 | 1,06         | 0,3415       |               |
|       |  | No    | 257      | 68,4 | 223        | 86,8 | 270                 | 71,2 | 231        | 85,6 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,82         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,071        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,6863         |                               |          | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,06         | 0,6868        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              |              |                |                               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |              | CMH Test |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        |        |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|----------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--------|--------|--------|--------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                |                               | Relative Risk                      |                      |                      |              |          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        |        |        |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                      | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |          | p-value (cmh)   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        |        |        |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 10       | 2,7  | 8          | 80,0 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              |              |                |                               |                                    |                      |                      | NE           | *        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.0155981599 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  |  |  |  |  |  | 0,1923 |        |        |        |
|           |   | No                   | 353      | 93,9 | 308        | 87,3 | 356                 | 93,9 | 301        | 84,6  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 1,91         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,078        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,10         | 0,3016         |                               |                                    | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        | 0,3018 |        |        |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 39         | 84,8 | 53                  | 14,0 | 49         | 92,5  | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 1,67         | -0,077        | Algorithm converged. | -0,203       | 0,049        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,06         | 0,2404         | 0,0965                        | 1,09                               | Algorithm converged. | 0,94                 | 1,26         |          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        | 0,2282 |        |
|           |   | No                   | 317      | 84,3 | 277        | 87,4 | 311                 | 82,1 | 260        | 83,6  | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,12         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,093        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,11         | 0,1796         |                               |                                    | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,90         | 1,02     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        | 0,1788 |        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 23         | 69,7 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1  | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 1,30         | -0,144        | Algorithm converged. | -0,334       | 0,046        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,07         | 0,1555         | 0,0715                        | 1,21                               | Algorithm converged. | 0,93                 | 1,56         |          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        |        | 0,1344 |
|           |   | No                   | 330      | 87,8 | 293        | 88,8 | 320                 | 84,4 | 272        | 85,0  | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88                     | 2,21         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,014       | 0,090        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,11         | 0,1537         |                               |                                    | 0,96                 | Algorithm converged. | 0,90         | 1,02     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        | 0,1525 |        |
| 432 Hours | All   | n/a                  | 361      | 96,0 | 319        | 88,4 | 361                 | 95,3 | 312        | 86,4  | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 1,85         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,068        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,08         | 0,4327         |                               |                                    | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,93         | 1,03     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        | 0,4328 |        |        |
|           | Sex   | Male                 | 179      | 47,6 | 157        | 87,7 | 180                 | 47,5 | 155        | 86,1  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62                     | 2,13         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,086        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,6535         | 0,8953                        | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,91                 | 1,06         |          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        | 0,6539 |        |        |
|           |   | Female               | 182      | 48,4 | 162        | 89,0 | 181                 | 47,8 | 157        | 86,7  | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 2,33         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,090        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,11         | 0,5079         |                               |                                    | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,90         | 1,05     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        | 0,5081 |        |        |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 16                  | 4,2  | 14         | 87,5  | 1,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 21,33        | 0,048         | Algorithm converged. | -0,169       | 0,265        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,34         | 0,6658         | 0,9803                        | 0,95                               | Algorithm converged. | 0,74                 | 1,21         |          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        | 0,6778 |        |        |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 242      | 64,4 | 215        | 88,8 | 251                 | 66,2 | 217        | 86,5  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 2,14         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,10         | 0,4202         |                               |                                    | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        |        | 0,4211 |        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 69         | 86,3 | 72                  | 19,0 | 62         | 86,1  | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 2,55         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,109       | 0,111        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,14         | 0,9802         |                               |                                    | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,88         | 1,13     |   |  |  |  |  |  |  |  |  |        | 0,9803 |        |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |   |                |                               |               | CMH Test  |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|---|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      | Relative Risk                      |   |                |                               |               |   |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 75 years       | 26       | 6,9  | 23         | 88,5  | 22                  | 5,8  | 19         | 86,4 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22                     | 6,70         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,168  | 0,210        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,27  | 0,8279         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,79               | 1,21         | 0,8285       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14             | 177      | 47,1 | 159        | 89,8  | 188                 | 49,6 | 163        | 86,7 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 2,58         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,035  | 0,097        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12  | 0,3528         | 0,6479                        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,04         | 0,3548       |
|       |  | >= 15             | 184      | 48,9 | 160        | 87,0  | 173                 | 45,6 | 149        | 86,1 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,58                     | 1,97         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,063  | 0,079        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10  | 0,8186         |                               | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,08         | 0,8187       |
|       | Geographic region                        | Asia              | 149      | 39,6 | 137        | 91,9  | 139                 | 36,7 | 127        | 91,4 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47                     | 2,49         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,058  | 0,070        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,08  | 0,8591         | 0,6664                        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,07         | 0,8591       |
|       |  | Rest of the world | 212      | 56,4 | 182        | 85,8  | 222                 | 58,6 | 185        | 83,3 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 2,05         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,043  | 0,093        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12  | 0,4679         |                               | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,05         | 0,4689       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 223      | 59,3 | 196        | 87,9  | 212                 | 55,9 | 183        | 86,3 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 2,02         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,047  | 0,079        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09  | 0,6253         | 0,8476                        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,06         | 0,6251       |
|       |  | >= 80 kg          | 138      | 36,7 | 123        | 89,1  | 149                 | 39,3 | 129        | 86,6 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62                     | 2,60         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,050  | 0,101        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12  | 0,5076         |                               | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,06         | 0,5097       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 26       | 6,9  | 25         | 96,2  | 34                  | 9,0  | 29         | 85,3 | 4,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47                     | 39,40        | 0,109         | Algorithm converged. | -0,032  | 0,249        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,32  | 0,1404         | NE                            | 0,89          | Algorithm converged.  | 0,76               | 1,04         | 0,1683       |
|       |  | A/H3              | 169      | 44,9 | 149        | 88,2  | 179                 | 47,2 | 153        | 85,5 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 2,37         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,044  | 0,098        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12  | 0,4579         |                               | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,05         | 0,4595       |
|       |  | B                 | 156      | 41,5 | 135        | 86,5  | 135                 | 35,6 | 118        | 87,4 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47                     | 1,84         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,086  | 0,069        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08  | 0,8260         |                               | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,10         | 0,8266       |
|       | Miscellaneous                            |                   | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *                                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                |                               | *             | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3805       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 195      | 51,9 | 174        | 89,2  | 213                 | 56,2 | 182        | 85,4 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,55         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,026  | 0,102        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12  | 0,2498         | NE                            | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,03         | 0,2527       |
|       |  | B                 | 156      | 41,5 | 135        | 86,5  | 135                 | 35,6 | 118        | 87,4 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47                     | 1,84         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,086  | 0,069        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08  | 0,8260         |                               | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,10         | 0,8266       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |              |              |               |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk |                                    |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |        |
| Visit | Name   | Level  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | Miscellaneous  | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                                    |                |                               |               |                      |              |              |               | 0,3805 |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 167      | 44,4 | 151        | 90,4  | 143                 | 37,7 | 128        | 89,5 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53                     | 2,32         | 0,009         | Algorithm converged.  | -0,058       | 0,076        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,09                               | 0,7911         | 0,7915                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,07         | 0,7907        |        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 193      | 51,3 | 167        | 86,5  | 218                 | 57,5 | 184        | 84,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 2,06         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,047       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,95          | 1,11                               | 0,5410         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,06         | 0,5431        |        |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE            | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE     |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 66       | 17,6 | 58         | 87,9  | 60                  | 15,8 | 52         | 86,7 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39                     | 3,18         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,104       | 0,129        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,89          | 1,16                               | 0,8387         | 0,8931                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,13         | 0,8389        |        |
|       |  | No   | 295      | 78,5 | 261        | 88,5  | 301                 | 79,4 | 260        | 86,4 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 1,97         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,032       | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96          | 1,09                               | 0,4404         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,4409        |        |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 129      | 34,3 | 114        | 88,4  | 129                 | 34,0 | 111        | 86,0 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 2,57         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,058       | 0,105        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,13                               | 0,5763         | 0,7329                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,07         | 0,5768        |        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 107      | 28,5 | 93         | 86,9  | 92                  | 24,3 | 81         | 88,0 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39                     | 2,10         | -0,011        | Algorithm converged.  | -0,103       | 0,081        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,89          | 1,10                               | 0,8103         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,13         | 0,8113        |        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 70         | 87,5  | 99                  | 26,1 | 89         | 89,9 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 1,99         | -0,024        | Algorithm converged.  | -0,118       | 0,070        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,88          | 1,08                               | 0,6167         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,14         | 0,6135        |        |
|       |  | Missing  | 45       | 12,0 | 42         | 93,3  | 41                  | 10,8 | 31         | 75,6 | 4,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,15                     | 17,79        | 0,177         | Algorithm converged.  | 0,027        | 0,328        | 1,23          | Algorithm converged.  | 1,02          | 1,49                               | 0,0303         |                               | 0,81          | Algorithm converged. | 0,67         | 0,98         | 0,0227        |        |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 89       | 23,7 | 77         | 86,5  | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 2,22         | -0,007        | Algorithm converged.  | -0,105       | 0,091        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,89          | 1,11                               | 0,8859         | 0,5391                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,13         | 0,8861        |        |
|       |  | No   | 272      | 72,3 | 242        | 89,0  | 267                 | 70,4 | 230        | 86,1 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,17         | 0,028         | Algorithm converged.  | -0,027       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97          | 1,10                               | 0,3207         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,03         | 0,3202        |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 63         | 86,3  | 65                  | 17,2 | 56         | 86,2 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38                     | 2,67         | 0,001         | Algorithm converged.  | -0,114       | 0,117        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,88          | 1,14                               | 0,9800         | 0,9386                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,14         | 0,9800        |        |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 29         | 87,9  | 29                  | 7,7  | 25         | 86,2 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 5,12         | 0,017         | Algorithm converged.  | -0,151       | 0,185        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,84          | 1,24                               | 0,8453         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81         | 1,19         | 0,8459        |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | Relative Risk |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Other | 255      | 67,8 | 227        | 89,0 | 267                 | 70,4 | 231        | 86,5 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,14         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10          | 0,3827         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3839       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 145      | 38,6 | 133        | 91,7 | 139                 | 36,7 | 118        | 84,9 | 1,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 4,18         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,006       | 0,143        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,18          | 0,0760         | 0,1056                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0730       |
|       |  | No    | 216      | 57,4 | 186        | 86,1 | 222                 | 58,6 | 194        | 87,4 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,56         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,051        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,06          | 0,6938         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,6939       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 118      | 31,4 | 100        | 84,7 | 120                 | 31,7 | 100        | 83,3 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,23         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,107        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,14          | 0,7661         | 0,9091                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,7666       |
|       |  | No    | 243      | 64,6 | 219        | 90,1 | 241                 | 63,6 | 212        | 88,0 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,21         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09          | 0,4479         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4479       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 15                  | 4,0  | 9          | 60,0 | 2,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 11,60        | 0,169         | Algorithm converged. | -0,168       | 0,507        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,77                               | 2,13          | 0,3390         | 0,3649                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,47               | 1,30         | 0,3477       |
|       |  | No    | 348      | 92,6 | 309        | 88,8 | 346                 | 91,3 | 303        | 87,6 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,78         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,060        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,07          | 0,6185         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,6186       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 26                  | 6,9  | 24         | 92,3 | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 4,31         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,257       | 0,144        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,18          | 0,5868         | 0,4143                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,34         | 0,5625       |
|       |  | No    | 346      | 92,0 | 306        | 88,4 | 335                 | 88,4 | 288        | 86,0 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,96         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09          | 0,3356         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3349       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 42       | 11,2 | 38         | 90,5 | 49                  | 12,9 | 48         | 98,0 | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,84         | -0,075        | Algorithm converged. | -0,172       | 0,022        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,03          | 0,1422         | 0,0429                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,20         | 0,1204       |
|       |  | No    | 319      | 84,8 | 281        | 88,1 | 312                 | 82,3 | 264        | 84,6 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,12         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,088        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,11          | 0,2050         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,2041       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 92         | 86,8 | 94                  | 24,8 | 81         | 86,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,38         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,089       | 0,101        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,12          | 0,8979         | 0,7431                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,8980       |
|       |  | No    | 255      | 67,8 | 227        | 89,0 | 267                 | 70,4 | 231        | 86,5 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,14         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10          | 0,3827         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3839       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |               |  |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|--|--------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |   |                    |              |              |               |  |        |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |  |        |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                | NE                            | *        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              |              |               |  | 0,3711 |
|           |   | No                   | 351      | 93,4 | 310        | 88,3 | 353                 | 93,1 | 304        | 86,1  | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 1,90         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,071        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3822         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3824       |               |  |        |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 38         | 82,6 | 53                  | 14,0 | 49         | 92,5  | 0,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 1,38         | -0,098        | Algorithm converged. | -0,229       | 0,032        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,04         | 0,1500         | 0,0538                        | 1,12     | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,30         | 0,1364       |               |  |        |
|           |   | No                   | 315      | 83,8 | 281        | 89,2 | 308                 | 81,3 | 263        | 85,4  | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88                     | 2,28         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,014       | 0,090        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,11         | 0,1537         |                               | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,02         | 0,1527       |               |  |        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 28         | 84,8 | 43                  | 11,3 | 39         | 90,7  | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 2,33         | -0,058        | Algorithm converged. | -0,209       | 0,092        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,11         | 0,4502         | 0,2714                        | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,27         | 0,4371       |               |  |        |
|           |   | No                   | 328      | 87,2 | 291        | 88,7 | 318                 | 83,9 | 273        | 85,8  | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 2,06         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,080        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,2745         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,03         | 0,2736       |               |  |        |
| 456 Hours | All   | n/a                  | 323      | 85,9 | 285        | 88,2 | 325                 | 85,8 | 281        | 86,5  | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 1,87         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,4972         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,04         | 0,4974       |               |  |        |
|           | Sex   | Male                 | 156      | 41,5 | 144        | 92,3 | 161                 | 42,5 | 140        | 87,0  | 1,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,85                     | 3,80         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,013       | 0,120        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,14         | 0,1188         | 0,1916                        | 0,94     | Algorithm converged.  | 0,87               | 1,02         | 0,1194       |               |  |        |
|           |   | Female               | 167      | 44,4 | 141        | 84,4 | 164                 | 43,3 | 141        | 86,0  | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48                     | 1,62         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,092       | 0,061        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,6923         |                               | 1,02     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,11         | 0,6928       |               |  |        |
|           | Age   | < 18 years           | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 14                  | 3,7  | 11         | 78,6  | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 2,81         | -0,149        | Algorithm converged. | -0,506       | 0,207        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,48                               | 1,37         | 0,4302         | 0,3685                        | 1,23     | Algorithm converged.  | 0,73               | 2,08         | 0,4186       |               |  |        |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 216      | 57,4 | 193        | 89,4 | 231                 | 60,9 | 206        | 89,2  | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 1,85         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,07         | 0,9525         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,06         | 0,9526       |               |  |        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 73       | 19,4 | 66         | 90,4 | 60                  | 15,8 | 48         | 80,0  | 2,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,86                     | 6,43         | 0,104         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,226        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,31         | 0,1027         |                               | 0,88     | Algorithm converged.  | 0,76               | 1,02         | 0,0890       |               |  |        |
|           |   | >= 75 years          | 23       | 6,1  | 19         | 82,6 | 20                  | 5,3  | 16         | 80,0  | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 5,52         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,208       | 0,260        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,38         | 0,8274         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,73               | 1,29         | 0,8284       |               |  |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                   | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |               |                               | CMH Test  |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|---------------|------------------------------------|----------------|---------------|-------------------------------|---|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name                                     | Level             | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk |                                    |                | p-value (cmh) |                               |   |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14             | 153      | 40,7 | 138        | 90,2  | 167                 | 44,1 | 148        | 88,6 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,58                     | 2,42         | 0,016         | Algorithm converged.  | -0,052       | 0,083        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,10                               | 0,6473         | 0,8768        | 0,98                          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,06         | 0,6487       |
|       |  | >= 15             | 170      | 45,2 | 147        | 86,5  | 158                 | 41,7 | 133        | 84,2 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 2,22         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,054       | 0,100        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,12                               | 0,5584         |               | 0,97                          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,07         | 0,5577       |
|       | Geographic region                        | Asia              | 121      | 32,2 | 114        | 94,2  | 114                 | 30,1 | 106        | 93,0 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 3,51         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,050       | 0,075        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95          | 1,08                               | 0,7002         | 0,8947        | 0,99                          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,06         | 0,6999       |
|       |  | Rest of the world | 202      | 53,7 | 171        | 84,7  | 211                 | 55,7 | 175        | 82,9 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 1,92         | 0,017         | Algorithm converged.  | -0,054       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,11                               | 0,6362         |               | 0,98                          | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,07         | 0,6369       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 195      | 51,9 | 171        | 87,7  | 185                 | 48,8 | 160        | 86,5 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,03         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,055       | 0,080        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,10                               | 0,7263         | 0,7889        | 0,99                          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,07         | 0,7263       |
|       |  | >= 80 kg          | 128      | 34,0 | 114        | 89,1  | 140                 | 36,9 | 121        | 86,4 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,67         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,052       | 0,105        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,13                               | 0,5105         |               | 0,97                          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,06         | 0,5130       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 20       | 5,3  | 20         | 100,0 | 31                  | 8,2  | 28         | 90,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                                    |                | NE            |                               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,1556       |
|       |  | A/H3              | 156      | 41,5 | 135        | 86,5  | 162                 | 42,7 | 132        | 81,5 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 2,68         | 0,051         | Algorithm converged.  | -0,030       | 0,131        | 1,06          | Algorithm converged.  | 0,96          | 1,17                               | 0,2190         |               | 0,94                          | Algorithm converged.  | 0,86               | 1,04         | 0,2200       |
|       |  | B                 | 138      | 36,7 | 122        | 88,4  | 120                 | 31,7 | 110        | 91,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,59         | -0,033        | Algorithm converged.  | -0,105       | 0,040        | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,89          | 1,05                               | 0,3808         |               | 1,04                          | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,12         | 0,3864       |
|       |  | Miscellaneous     | 9        | 2,4  | 8          | 88,9  | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,45        | -0,028        | Algorithm converged.  | -0,286       | 0,230        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,73          | 1,29                               | 0,8336         |               | 1,03                          | Algorithm converged.  | 0,77               | 1,37         | 0,8341       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 176      | 46,8 | 155        | 88,1  | 193                 | 50,9 | 160        | 82,9 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 2,75         | 0,052         | Algorithm converged.  | -0,020       | 0,123        | 1,06          | Algorithm converged.  | 0,98          | 1,16                               | 0,1585         | 0,2596        | 0,94                          | Algorithm converged.  | 0,87               | 1,02         | 0,1613       |
|       |  | B                 | 138      | 36,7 | 122        | 88,4  | 120                 | 31,7 | 110        | 91,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,59         | -0,033        | Algorithm converged.  | -0,105       | 0,040        | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,89          | 1,05                               | 0,3808         |               | 1,04                          | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,12         | 0,3864       |
|       |  | Miscellaneous     | 9        | 2,4  | 8          | 88,9  | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,45        | -0,028        | Algorithm converged.  | -0,286       | 0,230        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,73          | 1,29                               | 0,8336         |               | 1,03                          | Algorithm converged.  | 0,77               | 1,37         | 0,8341       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |   |                    |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |        |      |                      |      |      |        |
|-------|---|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------|------|----------------------|------|------|--------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |   | Relative Risk      |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |        |      |                      |      |      |        |
|       |   |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk                                 | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |      |                      |      |      |        |
|       | Time to treatment from flu onset                  | >= 0 to <= 24 hours                                  | 147      | 39,1 | 134        | 91,2  | 124                 | 32,7 | 111        | 89,5 | 1,21                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54               | 2,71         | 0,016        |               | Algorithm converged. | -0,054                             | 0,087        | 1,02           |                               |               | Algorithm converged. | 0,94         | 1,10         | 0,6503        | 0,9349 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,91 | 1,06 | 0,6484 |
|       |   | > 24 to <= 48 hours                                  | 175      | 46,5 | 150        | 85,7  | 201                 | 53,0 | 170        | 84,6 | 1,09                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62               | 1,94         | 0,011        |               | Algorithm converged. | -0,061                             | 0,083        | 1,01           |                               |               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,10         | 0,7568        |        | 0,99 | Algorithm converged. | 0,91 | 1,07 | 0,7577 |
|       |   | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |                    |                          |              |   | NE                 | NE           | NE           |               | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               |               | NE                   | NE           | NE           |               | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   |        |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 64       | 17,0 | 54         | 84,4  | 57                  | 15,0 | 51         | 89,5 | 0,64                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22               | 1,87         | -0,051       |               | Algorithm converged. | -0,170                             | 0,068        | 0,94           |                               |               | Algorithm converged. | 0,82         | 1,08         | 0,4047        | 0,2143 | 1,06 | Algorithm converged. | 0,92 | 1,22 | 0,4105 |
|       |   | No   | 259      | 68,9 | 231        | 89,2  | 268                 | 70,7 | 230        | 85,8 | 1,36                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81               | 2,30         | 0,034        |               | Algorithm converged. | -0,023                             | 0,090        | 1,04           |                               |               | Algorithm converged. | 0,97         | 1,11         | 0,2424        |        | 0,96 | Algorithm converged. | 0,90 | 1,03 | 0,2433 |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 114      | 30,3 | 105        | 92,1  | 114                 | 30,1 | 101        | 88,6 | 1,50                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61               | 3,67         | 0,035        |               | Algorithm converged. | -0,041                             | 0,112        | 1,04           |                               |               | Algorithm converged. | 0,95         | 1,13         | 0,3705        | 0,4696 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,88 | 1,05 | 0,3707 |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 96       | 25,5 | 82         | 85,4  | 85                  | 22,4 | 73         | 85,9 | 0,96                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42               | 2,21         | -0,005       |               | Algorithm converged. | -0,107                             | 0,098        | 0,99           |                               |               | Algorithm converged. | 0,88         | 1,12         | 0,9289        |        | 1,01 | Algorithm converged. | 0,89 | 1,13 | 0,9292 |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 69       | 18,4 | 57         | 82,6  | 88                  | 23,2 | 77         | 87,5 | 0,68                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28               | 1,65         | -0,049       |               | Algorithm converged. | -0,162                             | 0,064        | 0,94           |                               |               | Algorithm converged. | 0,83         | 1,08         | 0,4001        |        | 1,06 | Algorithm converged. | 0,93 | 1,21 | 0,3912 |
|       |   | Missing  | 44       | 11,7 | 41         | 93,2  | 38                  | 10,0 | 30         | 78,9 | 3,64                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89               | 14,90        | 0,142        |               | Algorithm converged. | -0,007                             | 0,292        | 1,18           |                               |               | Algorithm converged. | 0,98         | 1,42         | 0,0752        |        | 0,85 | Algorithm converged. | 0,71 | 1,02 | 0,0609 |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 79       | 21,0 | 69         | 87,3  | 82                  | 21,6 | 69         | 84,1 | 1,30                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53               | 3,16         | 0,032        |               | Algorithm converged. | -0,076                             | 0,140        | 1,04           |                               |               | Algorithm converged. | 0,92         | 1,18         | 0,5620        | 0,7544 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,85 | 1,09 | 0,5636 |
|       |   | No   | 244      | 64,9 | 216        | 88,5  | 243                 | 64,1 | 212        | 87,2 | 1,13                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65               | 1,95         | 0,013        |               | Algorithm converged. | -0,045                             | 0,071        | 1,01           |                               |               | Algorithm converged. | 0,95         | 1,08         | 0,6648        |        | 0,99 | Algorithm converged. | 0,92 | 1,05 | 0,6650 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 69       | 18,4 | 61         | 88,4  | 55                  | 14,5 | 45         | 81,8 | 1,69                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62               | 4,64         | 0,066        |               | Algorithm converged. | -0,061                             | 0,193        | 1,08           |                               |               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,26         | 0,3151        | 0,3168 | 0,93 | Algorithm converged. | 0,80 | 1,08 | 0,3028 |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 27       | 7,2  | 24         | 88,9  | 25                  | 6,6  | 19         | 76,0 | 2,53                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56               | 11,45        | 0,129        |               | Algorithm converged. | -0,076                             | 0,334        | 1,17           |                               |               | Algorithm converged. | 0,90         | 1,51         | 0,2331        |        | 0,86 | Algorithm converged. | 0,66 | 1,11 | 0,2241 |
|       |   | Other  | 227      | 60,4 | 200        | 88,1  | 245                 | 64,6 | 217        | 88,6 | 0,96                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54               | 1,68         | -0,005       |               | Algorithm converged. | -0,063                             | 0,053        | 0,99           |                               |               | Algorithm converged. | 0,93         | 1,06         | 0,8749        |        | 1,01 | Algorithm converged. | 0,94 | 1,07 | 0,8749 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 131      | 34,8 | 116        | 88,5  | 127                 | 33,5 | 116        | 91,3 | 0,73                               |                    |                          |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32               | 1,66         | -0,028       |               | Algorithm converged. | -0,101                             | 0,045        | 0,97           |                               |               | Algorithm converged. | 0,89         | 1,05         | 0,4564        | 0,1442 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,95 | 1,12 | 0,4578 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 192      | 51,1 | 169        | 88,0 | 198                 | 52,2 | 165        | 83,3 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,61         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,116        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,1869         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,03         | 0,1875        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 107      | 28,5 | 92         | 86,0 | 107                 | 28,2 | 91         | 85,0 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,31         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,104        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,8460         | 0,8333                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,10         | 0,8464        |
|       |  | No    | 216      | 57,4 | 193        | 89,4 | 218                 | 57,5 | 190        | 87,2 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,22         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4776         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04         | 0,4780        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 4,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 26,01        | 0,275         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,600        | 1,48          | Algorithm converged. | 0,89                               | 2,46         | 0,1310         | 0,1203                        | 0,68          | Algorithm converged. | 0,41         | 1,12         | 0,1253        |
|       |  | No    | 310      | 82,4 | 274        | 88,4 | 311                 | 82,1 | 273        | 87,8 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,72         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,057        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,07         | 0,8158         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,05         | 0,8159        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 14       | 3,7  | 12         | 85,7 | 23                  | 6,1  | 21         | 91,3 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 4,59         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,272       | 0,161        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,20         | 0,6178         | 0,4704                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,37         | 0,6004        |
|       |  | No    | 309      | 82,2 | 273        | 88,3 | 302                 | 79,7 | 260        | 86,1 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,97         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,030       | 0,076        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,4040         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,04         | 0,4037        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 39       | 10,4 | 37         | 94,9 | 43                  | 11,3 | 41         | 95,3 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 6,73         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,098       | 0,089        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9204         | 0,6110                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,11         | 0,9207        |
|       |  | No    | 284      | 75,5 | 248        | 87,3 | 282                 | 74,4 | 240        | 85,1 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,95         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,079        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4445         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04         | 0,4445        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 96       | 25,5 | 85         | 88,5 | 80                  | 21,1 | 64         | 80,0 | 1,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 4,45         | 0,085         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,194        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,26         | 0,1293         | 0,1444                        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,03         | 0,1185        |
|       |  | No    | 227      | 60,4 | 200        | 88,1 | 245                 | 64,6 | 217        | 88,6 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,68         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,063       | 0,053        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,06         | 0,8749         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,07         | 0,8749        |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 7        | 1,9  | 6          | 85,7 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 28,42        | 0,107         | Algorithm converged. | -0,289       | 0,504        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,89         | 0,6018         | 0,6514                        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,53         | 1,44         | 0,6171        |
|       |  | No    | 316      | 84,0 | 279        | 88,3 | 317                 | 83,6 | 275        | 86,8 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,85         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,067        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5577         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,04         | 0,5580        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 42       | 11,2 | 37         | 88,1 | 44                  | 11,6 | 39         | 88,6 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 3,55         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,141       | 0,130        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,16         | 0,9377         | 0,7179        | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,17         | 0,9380       |
|           |   | No                   | 281      | 74,7 | 248        | 88,3 | 281                 | 74,1 | 242        | 86,1 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,99         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4491         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4493       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 32       | 8,5  | 27         | 84,4 | 40                  | 10,6 | 34         | 85,0 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 3,46         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,174       | 0,161        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,21         | 0,9417         | 0,7747        | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,83               | 1,23         | 0,9420       |
|           |   | No                   | 291      | 77,4 | 258        | 88,7 | 285                 | 75,2 | 247        | 86,7 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,98         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4675         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4673       |
| 480 Hours | All   | n/a                  | 294      | 78,2 | 255        | 86,7 | 298                 | 78,6 | 255        | 85,6 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,76         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,067        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,6818         |               | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6821       |
|           | Sex   | Male                 | 139      | 37,0 | 124        | 89,2 | 146                 | 38,5 | 126        | 86,3 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,68         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,105        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,4539         | 0,5702        | 0,97                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,4556       |
|           |   | Female               | 155      | 41,2 | 131        | 84,5 | 152                 | 40,1 | 129        | 84,9 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,81         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,077        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,10         | 0,9317         |               | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,10         | 0,9318       |
|           | Age   | < 18 years           | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         | 0,7585        | 0,94                          | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 197      | 52,4 | 171        | 86,8 | 209                 | 55,1 | 183        | 87,6 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,67         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,058        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8195         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,8196       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 65       | 17,3 | 56         | 86,2 | 58                  | 15,3 | 46         | 79,3 | 1,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 4,19         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,202        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,28         | 0,3215         |               | 0,92                          | Algorithm converged. | 0,78               | 1,08         | 0,3160       |
|           |   | >= 75 years          | 21       | 5,6  | 18         | 85,7 | 17                  | 4,5  | 14         | 82,4 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 7,37         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,201       | 0,269        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,38         | 0,7801         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,73               | 1,27         | 0,7804       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 137      | 36,4 | 117        | 85,4 | 149                 | 39,3 | 126        | 84,6 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 2,05         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,091        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,8429         | 0,9364        | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,09         | 0,8433       |
|           |   | >= 15                | 157      | 41,8 | 138        | 87,9 | 149                 | 39,3 | 129        | 86,6 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,21         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7295         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,7295       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 106      | 28,2 | 94         | 88,7 | 95                  | 25,1 | 85         | 89,5 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,24         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,078        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09         | 0,8568         | 0,6336        | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8574       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |      |  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil                  |                |                               |               | CMH Test             |   |              |               |        |
|-------|------|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|---------------|---|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      | Relative Risk |   |                |                               | CMH Test      |                      |   |              |               |        |
| Visit | Name | Level                                    | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |      | Rest of the world                        | 188      | 50,0 | 161        | 85,6  | 203                 | 53,6 | 170        | 83,7 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 2,01         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,052  | 0,090        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94          | 1,11  | 0,6028         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90  | 1,06         | 0,6040        |        |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |               |   |                |                               |               |                      |   |              |               |        |
|       |      | < 80 kg                                  | 177      | 47,1 | 155        | 87,6  | 169                 | 44,6 | 143        | 84,6 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,36         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,043  | 0,102        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95          | 1,13  | 0,4282         | 0,4550                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89  | 1,05         | 0,4273        |        |
|       |      | >= 80 kg                                 | 117      | 31,1 | 100        | 85,5  | 129                 | 34,0 | 112        | 86,8 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 1,84         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,100  | 0,073        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89          | 1,09  | 0,7596         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92  | 1,12         | 0,7595        |        |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |               |   |                |                               |               |                      |   |              |               |        |
|       |      | A/H1pdm                                  | 20       | 5,3  | 18         | 90,0  | 30                  | 7,9  | 26         | 86,7 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23                     | 8,38         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,146  | 0,212        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,85          | 1,27  | 0,7150         | NE                            | 0,96          | Algorithm converged. | 0,79  | 1,18         | 0,7250        |        |
|       |      | A/H3                                     | 143      | 38,0 | 121        | 84,6  | 149                 | 39,3 | 124        | 83,2 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 2,07         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,070  | 0,098        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92          | 1,12  | 0,7458         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89  | 1,09         | 0,7464        |        |
|       |      | B  | 122      | 32,4 | 107        | 87,7  | 107                 | 28,2 | 94         | 87,9 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45                     | 2,18         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,086  | 0,084        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91          | 1,10  | 0,9732         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91  | 1,10         | 0,9733        |        |
|       |      | Miscellaneous                            | 9        | 2,4  | 9          | 100,0 | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                |                               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,3865 |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |               |   |                |                               |               |                      |   |              |               |        |
|       |      | A  | 163      | 43,4 | 139        | 85,3  | 179                 | 47,2 | 150        | 83,8 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,62                     | 2,02         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,062  | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93          | 1,11  | 0,7056         | NE                            | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90  | 1,08         | 0,7066        |        |
|       |      | B  | 122      | 32,4 | 107        | 87,7  | 107                 | 28,2 | 94         | 87,9 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45                     | 2,18         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,086  | 0,084        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91          | 1,10  | 0,9732         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91  | 1,10         | 0,9733        |        |
|       |      | Miscellaneous                            | 9        | 2,4  | 9          | 100,0 | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                |                               |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,3865 |
|       |      | Time to treatment from flu onset         |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |               |   |                |                               |               |                      |   |              |               |        |
|       |      | >= 0 to <= 24 hours                      | 132      | 35,1 | 116        | 87,9  | 114                 | 30,1 | 101        | 88,6 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 2,03         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,088  | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91          | 1,09  | 0,8615         | 0,6255                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92  | 1,10         | 0,8621        |        |
|       |      | > 24 to <= 48 hours                      | 161      | 42,8 | 138        | 85,7  | 184                 | 48,5 | 154        | 83,7 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 2,11         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,056  | 0,096        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94          | 1,12  | 0,6025         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89  | 1,07         | 0,6045        |        |
|       |      | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE  | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 60       | 16,0 | 53         | 88,3 | 53                  | 14,0 | 48         | 90,6 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 2,65         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,135       | 0,091        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,11         | 0,6990         | 0,5364        | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,16         | 0,7019       |
|       |   | No   | 234      | 62,2 | 202        | 86,3 | 245                 | 64,6 | 207        | 84,5 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,93         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,082        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5694         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5702       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 102      | 27,1 | 93         | 91,2 | 104                 | 27,4 | 92         | 88,5 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 3,35         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,110        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,13         | 0,5195         | 0,3386        | 0,97                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,06         | 0,5207       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 89       | 23,7 | 77         | 86,5 | 81                  | 21,4 | 68         | 84,0 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,87         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,133        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17         | 0,6386         |               | 0,97                          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,10         | 0,6380       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 63       | 16,8 | 50         | 79,4 | 78                  | 20,6 | 68         | 87,2 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,39         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,203       | 0,046        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,06         | 0,2258         |               | 1,10                          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,28         | 0,2134       |
|       |   | Missing  | 40       | 10,6 | 35         | 87,5 | 35                  | 9,2  | 27         | 77,1 | 2,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 7,06         | 0,104         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,276        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,41         | 0,2509         |               | 0,88                          | Algorithm converged. | 0,71               | 1,09         | 0,2403       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 74       | 19,7 | 62         | 83,8 | 75                  | 19,8 | 63         | 84,0 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 2,36         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,120       | 0,116        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,15         | 0,9714         | 0,7917        | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,15         | 0,9715       |
|       |   | No   | 220      | 58,5 | 193        | 87,7 | 223                 | 58,8 | 192        | 86,1 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,01         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,079        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,6114         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,6118       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 60       | 16,0 | 51         | 85,0 | 51                  | 13,5 | 41         | 80,4 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 3,72         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,188        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,26         | 0,5260         | 0,5759        | 0,95                          | Algorithm converged. | 0,80               | 1,12         | 0,5226       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 24                  | 6,3  | 19         | 79,2 | 2,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 9,55         | 0,093         | Algorithm converged. | -0,111       | 0,297        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,43         | 0,3799         |               | 0,89                          | Algorithm converged. | 0,70               | 1,15         | 0,3753       |
|       |   | Other  | 208      | 55,3 | 181        | 87,0 | 223                 | 58,8 | 195        | 87,4 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,70         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,067       | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,07         | 0,8950         |               | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,8951       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 122      | 32,4 | 108        | 88,5 | 117                 | 30,9 | 101        | 86,3 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,63         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,106        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,13         | 0,6087         | 0,7543        | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,6086       |
|       |   | No   | 172      | 45,7 | 147        | 85,5 | 181                 | 47,8 | 154        | 85,1 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,86         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,078        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,10         | 0,9193         |               | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,09         | 0,9194       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 96       | 25,5 | 80         | 83,3 | 98                  | 25,9 | 80         | 81,6 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,36         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,090       | 0,124        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,16         | 0,7554         | 0,8892        | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,12         | 0,7560       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk                      |              | CMH Test       |                               |          |   |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 198      | 52,7 | 175        | 88,4 | 200                 | 52,8 | 175        | 87,5  | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 1,99         | 0,009         | Algorithm converged.  | -0,055       | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,09         | 0,7866         |                               |          | 0,99  | Algorithm converged. | 0,92         | 1,06         | 0,7869        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 12       | 3,2  | 10         | 83,3 | 13                  | 3,4  | 8          | 61,5  | 3,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47                     | 20,58        | 0,218         | Algorithm converged.  | -0,120       | 0,556        | 1,35          | Algorithm converged.  | 0,82                               | 2,23         | 0,2334         | 0,2265                        | 0,74     | Algorithm converged.  | 0,45                 | 1,22         | 0,2348       |               |
|       |  | No    | 282      | 75,0 | 245        | 86,9 | 285                 | 75,2 | 247        | 86,7  | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 1,66         | 0,002         | Algorithm converged.  | -0,054       | 0,058        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,07         | 0,9404         |                               |          | 1,00  | Algorithm converged. | 0,94         | 1,06         | 0,9405        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 20                  | 5,3  | 18         | 90,0  | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 16,39        | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,173       | 0,219        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,83                               | 1,27         | 0,8170         | 0,9236                        | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,79                 | 1,21         | 0,8244       |               |
|       |  | No    | 281      | 74,7 | 243        | 86,5 | 278                 | 73,4 | 237        | 85,3  | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 1,78         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,046       | 0,070        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,08         | 0,6777         |                               |          | 0,99  | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05         | 0,6779        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 36       | 9,6  | 32         | 88,9 | 39                  | 10,3 | 37         | 94,9  | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 2,52         | -0,060        | Algorithm converged.  | -0,184       | 0,064        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,82                               | 1,07         | 0,3500         | 0,2344                        | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,93                 | 1,22         | 0,3432       |               |
|       |  | No    | 258      | 68,6 | 223        | 86,4 | 259                 | 68,3 | 218        | 84,2  | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 1,95         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,038       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,10         | 0,4674         |                               |          | 0,97  | Algorithm converged. | 0,91         | 1,05         | 0,4677        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 86       | 22,9 | 74         | 86,0 | 75                  | 19,8 | 60         | 80,0  | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 3,54         | 0,060         | Algorithm converged.  | -0,056       | 0,177        | 1,08          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,24         | 0,3132         | 0,3327                        | 0,93     | Algorithm converged.  | 0,81                 | 1,07         | 0,3072       |               |
|       |  | No    | 208      | 55,3 | 181        | 87,0 | 223                 | 58,8 | 195        | 87,4  | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55                     | 1,70         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,067       | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,07         | 0,8950         |                               |          | 1,00  | Algorithm converged. | 0,93         | 1,08         | 0,8951        |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 7        | 1,9  | 6          | 85,7 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                      |              |              | 0,2850        |
|       |  | No    | 287      | 76,3 | 249        | 86,8 | 290                 | 76,5 | 247        | 85,2  | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 1,83         | 0,016         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,09         | 0,5832         |                               |          | 0,98  | Algorithm converged. | 0,92         | 1,05         | 0,5835        |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 36       | 9,6  | 31         | 86,1 | 37                  | 9,8  | 34         | 91,9  | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 2,48         | -0,058        | Algorithm converged.  | -0,201       | 0,085        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,80                               | 1,10         | 0,4329         | 0,3143                        | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,91                 | 1,26         | 0,4324       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No                   | 258      | 68,6 | 224        | 86,8 | 261                 | 68,9 | 221        | 84,7 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,95         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4842         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,4846       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 29       | 7,7  | 24         | 82,8 | 37                  | 9,8  | 32         | 86,5 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 2,89         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,213       | 0,139        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,18         | 0,6799         | 0,5628                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,29         | 0,6774       |
|           |   | No                   | 265      | 70,5 | 231        | 87,2 | 261                 | 68,9 | 223        | 85,4 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,90         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,5643         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5644       |
| 504 Hours | All   | n/a                  | 260      | 69,1 | 225        | 86,5 | 253                 | 66,8 | 215        | 85,0 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,87         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,6139         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6139       |
|           | Sex   | Male                 | 121      | 32,2 | 103        | 85,1 | 123                 | 32,5 | 107        | 87,0 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,77         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,106       | 0,068        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,08         | 0,6739         | 0,2874                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,13         | 0,6742       |
|           |   | Female               | 139      | 37,0 | 122        | 87,8 | 130                 | 34,3 | 108        | 83,1 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,90         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,131        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,17         | 0,2783         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,05         | 0,2755       |
|           | Age   | < 18 years           | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 12                  | 3,2  | 10         | 83,3 | 1,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 23,37        | 0,067         | Algorithm converged. | -0,214       | 0,348        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,50         | 0,6442         | 0,9009                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,28         | 0,6576       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 174      | 46,3 | 154        | 88,5 | 177                 | 46,7 | 152        | 85,9 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,38         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,096        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,4612         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4618       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 57       | 15,2 | 47         | 82,5 | 50                  | 13,2 | 41         | 82,0 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,79         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,141       | 0,150        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,20         | 0,9509         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,19         | 0,9511       |
|           |   | >= 75 years          | 19       | 5,1  | 15         | 78,9 | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 4,01         | -0,068        | Algorithm converged. | -0,327       | 0,192        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,26         | 0,6096         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,49         | 0,6238       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 120      | 31,9 | 108        | 90,0 | 121                 | 31,9 | 104        | 86,0 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 3,23         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,122        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,15         | 0,3346         | 0,4650                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,05         | 0,3350       |
|           |   | >= 15                | 140      | 37,2 | 117        | 83,6 | 132                 | 34,8 | 111        | 84,1 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,84         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,093       | 0,082        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9074         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,12         | 0,9076       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 90       | 23,9 | 85         | 94,4 | 77                  | 20,3 | 73         | 94,8 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 3,60         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,072       | 0,065        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,07         | 0,9178         | 0,7006                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9183       |
|           |   | Rest of the world    | 170      | 45,2 | 140        | 82,4 | 176                 | 46,4 | 142        | 80,7 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,92         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,098        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,6888         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,6894       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk   |                                    | CMH Test     |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                    | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 152      | 40,4 | 135        | 88,8  | 142                 | 37,5 | 123        | 86,6 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,47         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,097        | 1,03          | Algorithm converged.                                  | 0,94                               | 1,12         | 0,5674         | 0,7937                        | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,06         | 0,5666       |
|       |  | >= 80 kg            | 108      | 28,7 | 90         | 83,3  | 111                 | 29,3 | 92         | 82,9 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51                     | 2,09         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,104        | 1,01          | Algorithm converged.                                  | 0,89                               | 1,13         | 0,9291         |                               | 0,99     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,12         | 0,9293       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 19       | 5,1  | 18         | 94,7  | 26                  | 6,9  | 22         | 84,6 | 3,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 31,93        | 0,101         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,272        | 1,12          | Algorithm converged.                                  | 0,92                               | 1,36         | 0,2565         | 0,3350                        | 0,89     | Algorithm converged.                                | 0,73               | 1,09         | 0,2914       |
|       |  | A/H3                | 127      | 33,8 | 110        | 86,6  | 125                 | 33,0 | 102        | 81,6 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 2,89         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,140        | 1,06          | Algorithm converged.                                  | 0,95                               | 1,18         | 0,2779         |                               | 0,94     | Algorithm converged.                                | 0,85               | 1,05         | 0,2771       |
|       |  | B                   | 105      | 27,9 | 88         | 83,8  | 90                  | 23,7 | 80         | 88,9 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,50         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,147       | 0,045        | 0,94          | Algorithm converged.                                  | 0,84                               | 1,05         | 0,3004         |                               | 1,06     | Algorithm converged.                                | 0,95               | 1,19         | 0,3072       |
|       |  | Miscellaneous       | 9        | 2,4  | 9          | 100,0 | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,3865       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 146      | 38,8 | 128        | 87,7  | 151                 | 39,8 | 124        | 82,1 | 1,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 2,95         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,137        | 1,07          | Algorithm converged.                                  | 0,97                               | 1,18         | 0,1822         | NE                            | 0,94     | Algorithm converged.                                | 0,85               | 1,03         | 0,1829       |
|       |  | B                   | 105      | 27,9 | 88         | 83,8  | 90                  | 23,7 | 80         | 88,9 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,50         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,147       | 0,045        | 0,94          | Algorithm converged.                                  | 0,84                               | 1,05         | 0,3004         |                               | 1,06     | Algorithm converged.                                | 0,95               | 1,19         | 0,3072       |
|       |  | Miscellaneous       | 9        | 2,4  | 9          | 100,0 | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,3865       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 112      | 29,8 | 97         | 86,6  | 91                  | 24,0 | 81         | 89,0 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 1,87         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,114       | 0,066        | 0,97          | Algorithm converged.                                  | 0,88                               | 1,08         | 0,6008         | 0,3235                        | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,93               | 1,14         | 0,6051       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 147      | 39,1 | 127        | 86,4  | 162                 | 42,7 | 134        | 82,7 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 2,47         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,117        | 1,04          | Algorithm converged.                                  | 0,95                               | 1,15         | 0,3705         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,87               | 1,05         | 0,3734       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE  | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE  | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 56       | 14,9 | 45         | 80,4  | 47                  | 12,4 | 39         | 83,0 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 2,30         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,176       | 0,123        | 0,97          | Algorithm converged.                                  | 0,81                               | 1,16         | 0,7311         | 0,5272                        | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,86               | 1,24         | 0,7339       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | No   | 204      | 54,3 | 180        | 88,2 | 206                 | 54,4 | 176        | 85,4 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,27         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,093        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4023         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,4027       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 87       | 23,1 | 79         | 90,8 | 87                  | 23,0 | 74         | 85,1 | 1,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 4,42         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,154        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,19         | 0,2465         | 0,2428                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,05         | 0,2460       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 77       | 20,5 | 66         | 85,7 | 67                  | 17,7 | 57         | 85,1 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,66         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,109       | 0,122        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,15         | 0,9137         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,14         | 0,9139       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 57       | 15,2 | 45         | 78,9 | 70                  | 18,5 | 61         | 87,1 | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 1,43         | -0,082        | Algorithm converged. | -0,214       | 0,050        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,06         | 0,2305         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,30         | 0,2181       |
|       |   | Missing  | 39       | 10,4 | 35         | 89,7 | 29                  | 7,7  | 23         | 79,3 | 2,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 8,98         | 0,104         | Algorithm converged. | -0,071       | 0,280        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,40         | 0,2578         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,09         | 0,2330       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 66       | 17,6 | 55         | 83,3 | 63                  | 16,6 | 53         | 84,1 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 2,40         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,135       | 0,119        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,15         | 0,9028         | 0,6742                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,18         | 0,9032       |
|       |   | No   | 194      | 51,6 | 170        | 87,6 | 190                 | 50,1 | 162        | 85,3 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,20         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4988         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4987       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 54       | 14,4 | 43         | 79,6 | 43                  | 11,3 | 34         | 79,1 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,78         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,157       | 0,168        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,24         | 0,9461         | 0,7871                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,22         | 0,9463       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 22       | 5,9  | 19         | 86,4 | 21                  | 5,5  | 19         | 90,5 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 4,45         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,232       | 0,149        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,19         | 0,6735         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,30         | 0,6777       |
|       |   | Other  | 184      | 48,9 | 163        | 88,6 | 189                 | 49,9 | 162        | 85,7 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,38         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,097        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,4072         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4081       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 109      | 29,0 | 97         | 89,0 | 99                  | 26,1 | 85         | 85,9 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 3,04         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,122        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,15         | 0,4982         | 0,6596                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,07         | 0,4962       |
|       |   | No   | 151      | 40,2 | 128        | 84,8 | 154                 | 40,6 | 130        | 84,4 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,91         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,078       | 0,085        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,9320         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9321       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 86       | 22,9 | 71         | 82,6 | 86                  | 22,7 | 67         | 77,9 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,86         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,165        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,23         | 0,4446         | 0,4858                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,09         | 0,4451       |
|       |   | No   | 174      | 46,3 | 154        | 88,5 | 167                 | 44,1 | 148        | 88,6 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,93         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,069       | 0,066        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9729         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9730       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |   |               |              |               |   |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |   | CMH Test |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|----------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |   |              | Relative Risk                      |                |                               |               |   |          |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason                                  |          | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 10       | 2,7  | 7          | 70,0 | 11                  | 2,9  | 5          | 45,5  | 2,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46         | 16,92                    | 0,245         | Algorithm converged.  | -0,164        | 0,654        | 1,54          | Algorithm converged.                                | 0,72         | 3,31                               | 0,2680         | 0,2603                        | 0,65          | Algorithm converged.                                | 0,30     | 1,39         | 0,2679       |
|       |  | No    | 250      | 66,5 | 218        | 87,2 | 242                 | 63,9 | 210        | 86,8  | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61         | 1,76                     | 0,004         | Algorithm converged.  | -0,055        | 0,064        | 1,00          | Algorithm converged.                                | 0,94         | 1,08                               | 0,8891         |                               | 1,00          | Algorithm converged.                                | 0,93     | 1,07         | 0,8892       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 15                  | 4,0  | 12         | 80,0  | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22         | 27,94                    | 0,109         | Algorithm converged.  | -0,155        | 0,373        | 1,14          | Algorithm converged.                                | 0,83         | 1,56                               | 0,4257         | 0,4875                        | 0,88          | Algorithm converged.                                | 0,64     | 1,21         | 0,4551       |
|       |  | No    | 249      | 66,2 | 215        | 86,3 | 238                 | 62,8 | 203        | 85,3  | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66         | 1,81                     | 0,011         | Algorithm converged.  | -0,051        | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,94         | 1,09                               | 0,7397         |                               | 0,99          | Algorithm converged.                                | 0,92     | 1,06         | 0,7397       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 35                  | 9,2  | 33         | 94,3  | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07         | 2,58                     | -0,064        | Algorithm converged.  | -0,199        | 0,071        | 0,93          | Algorithm converged.                                | 0,80         | 1,08                               | 0,3600         | 0,2222                        | 1,07          | Algorithm converged.                                | 0,92     | 1,25         | 0,3554       |
|       |  | No    | 227      | 60,4 | 196        | 86,3 | 218                 | 57,5 | 182        | 83,5  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74         | 2,11                     | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,038        | 0,095        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,96         | 1,12                               | 0,4008         |                               | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,89     | 1,05         | 0,4000       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 76       | 20,2 | 62         | 81,6 | 64                  | 16,9 | 53         | 82,8  | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38         | 2,20                     | -0,012        | Algorithm converged.  | -0,139        | 0,115        | 0,99          | Algorithm converged.                                | 0,84         | 1,15                               | 0,8490         | 0,5888                        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,87     | 1,18         | 0,8500       |
|       |  | No    | 184      | 48,9 | 163        | 88,6 | 189                 | 49,9 | 162        | 85,7  | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70         | 2,38                     | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,039        | 0,097        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,96         | 1,12                               | 0,4072         |                               | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,90     | 1,05         | 0,4081       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 7        | 1,9  | 6          | 85,7 | 6                   | 1,6  | 6          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                                    |                | NE                            |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |          |              | 0,3545       |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 219        | 86,6 | 247                 | 65,2 | 209        | 84,6  | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71         | 1,93                     | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,042        | 0,081        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,95         | 1,10                               | 0,5360         |                               | 0,98          | Algorithm converged.                                | 0,91     | 1,05         | 0,5359       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 32       | 8,5  | 28         | 87,5 | 33                  | 8,7  | 29         | 87,9  | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22         | 4,24                     | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,164        | 0,156        | 1,00          | Algorithm converged.                                | 0,83         | 1,19                               | 0,9629         | 0,7961                        | 1,00          | Algorithm converged.                                | 0,84     | 1,21         | 0,9632       |
|       |  | No    | 228      | 60,6 | 197        | 86,4 | 220                 | 58,0 | 186        | 84,5  | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69         | 1,97                     | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,047        | 0,084        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,95         | 1,10                               | 0,5773         |                               | 0,98          | Algorithm converged.                                | 0,91     | 1,06         | 0,5771       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |                      |              |               |        |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |                      |              |               |        |
| Visit     | Name  | Level                | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 27       | 7,2  | 23         | 85,2 | 30                  | 7,9  | 27         | 90,0 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 3,15         | -0,048        | Algorithm converged. | -0,220       | 0,124        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,15         | 0,5851         | 0,4370                        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,29         | 0,5836        |        |
|           |   | No                   | 233      | 62,0 | 202        | 86,7 | 223                 | 58,8 | 188        | 84,3 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,05         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4694         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,05         | 0,4688        |        |
| 528 Hours | All   | n/a                  | 115      | 30,6 | 88         | 76,5 | 133                 | 35,1 | 112        | 84,2 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,15         | -0,077        | Algorithm converged. | -0,176       | 0,022        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,03         | 0,1338         |                               | 1,10          | Algorithm converged. | 0,97                 | 1,25         | 0,1272        |        |
|           | Sex   | Male                 | 56       | 14,9 | 43         | 76,8 | 72                  | 19,0 | 64         | 88,9 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 1,08         | -0,121        | Algorithm converged. | -0,253       | 0,011        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,02         | 0,0831         | 0,3728                        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,98                 | 1,37         | 0,0677        |        |
|           |   | Female               | 59       | 15,7 | 45         | 76,3 | 61                  | 16,1 | 48         | 78,7 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 2,05         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,174       | 0,125        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,18         | 0,7515         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,85                 | 1,25         | 0,7522        |        |
|           | Age   | < 18 years           | 6        | 1,6  | 3          | 50,0 | 6                   | 1,6  | 5          | 83,3 | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01                     | 2,91         | -0,333        | Algorithm converged. | -0,832       | 0,166        | 0,60          | Algorithm converged. | 0,25                               | 1,44         | 0,2534         |                               | -             | 1,67                 | Algorithm converged. | 0,69         | 4,00          | 0,2410 |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 80       | 21,3 | 67         | 83,8 | 101                 | 26,6 | 88         | 87,1 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,75         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,070        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,09         | 0,5258         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                 | 1,18         | 0,5210        |        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 21       | 5,6  | 12         | 57,1 | 19                  | 5,0  | 14         | 73,7 | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 1,81         | -0,165        | Algorithm converged. | -0,455       | 0,124        | 0,78          | Algorithm converged. | 0,49                               | 1,23         | 0,2762         |                               | 1,29          | Algorithm converged. | 0,82                 | 2,04         | 0,2795        |        |
|           |   | >= 75 years          | 8        | 2,1  | 6          | 75,0 | 7                   | 1,8  | 5          | 71,4 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 11,87        | 0,036         | Algorithm converged. | -0,414       | 0,485        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,94         | 0,8767         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,51                 | 1,76         | 0,8802        |        |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 51       | 13,6 | 45         | 88,2 | 59                  | 15,6 | 52         | 88,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 3,22         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,120       | 0,122        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,15         | 0,9871         | 0,1272                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,15         | 0,9872        |        |
|           |   | >= 15                | 64       | 17,0 | 43         | 67,2 | 74                  | 19,5 | 60         | 81,1 | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 1,04         | -0,139        | Algorithm converged. | -0,285       | 0,007        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,02         | 0,0703         |                               | 1,21          | Algorithm converged. | 0,98                 | 1,48         | 0,0623        |        |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 40       | 10,6 | 37         | 92,5 | 41                  | 10,8 | 39         | 95,1 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 4,00         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,131       | 0,079        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,09         | 0,6254         | 0,2543                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                 | 1,15         | 0,6261        |        |
|           |   | Rest of the world    | 75       | 19,9 | 51         | 68,0 | 92                  | 24,3 | 73         | 79,3 | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 1,11         | -0,113        | Algorithm converged. | -0,248       | 0,021        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,03         | 0,1058         |                               | 1,17          | Algorithm converged. | 0,97                 | 1,41         | 0,0963        |        |
|           | Body weight                                   | < 80 kg              | 71       | 18,9 | 56         | 78,9 | 71                  | 18,7 | 60         | 84,5 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,62         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,183       | 0,071        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,09         | 0,3868         | 0,5794                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,92                 | 1,25         | 0,3871        |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    | CMH Test     |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg            | 44       | 11,7 | 32         | 72,7 | 62                  | 16,4 | 52         | 83,9  | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20                     | 1,32         | -0,111        | Algorithm converged. | -0,272       | 0,049        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,07         | 0,1861         |                               | 1,15     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,42         | 0,1653       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 8        | 2,1  | 7          | 87,5 | 15                  | 4,0  | 14         | 93,3  | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 9,24         | -0,058        | Algorithm converged. | -0,320       | 0,203        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,26         | 0,6678         | -                             | 1,07     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,43         | 0,6437       |
|       |  | A/H3                | 61       | 16,2 | 47         | 77,0 | 69                  | 18,2 | 55         | 79,7  | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 1,97         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,169       | 0,115        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,16         | 0,7138         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,24         | 0,7137       |
|       |  | B                   | 42       | 11,2 | 31         | 73,8 | 45                  | 11,9 | 39         | 86,7  | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 1,30         | -0,129        | Algorithm converged. | -0,295       | 0,037        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,05         | 0,1405         |                               | 1,17     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,45         | 0,1329       |
|       |  | Miscellaneous       | 4        | 1,1  | 3          | 75,0 | 4                   | 1,1  | 4          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * questionable.      |                                    |              |                |                               |          | * questionable.      |                    |              | 0,3173       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 69       | 18,4 | 54         | 78,3 | 84                  | 22,2 | 69         | 82,1  | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 1,74         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,166       | 0,088        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,12         | 0,5516         | -                             | 1,05     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,23         | 0,5486       |
|       |  | B                   | 42       | 11,2 | 31         | 73,8 | 45                  | 11,9 | 39         | 86,7  | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 1,30         | -0,129        | Algorithm converged. | -0,295       | 0,037        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,05         | 0,1405         |                               | 1,17     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,45         | 0,1329       |
|       |  | Miscellaneous       | 4        | 1,1  | 3          | 75,0 | 4                   | 1,1  | 4          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | * questionable.      |                                    |              |                |                               |          | * questionable.      |                    |              | 0,3173       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 55       | 14,6 | 44         | 80,0 | 48                  | 12,7 | 40         | 83,3  | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29                     | 2,19         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,183       | 0,116        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,15         | 0,6619         | 0,4229                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,25         | 0,6650       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 60       | 16,0 | 44         | 73,3 | 85                  | 22,4 | 72         | 84,7  | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22                     | 1,13         | -0,114        | Algorithm converged. | -0,249       | 0,022        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,03         | 0,1110         |                               | 1,16     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,38         | 0,0929       |
|       |  | Missing             | 0        | 0,0  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0   | NE                                 |  |                          |              | NE            |                      |              |              | NE            |                      |                                    |              |                |                               | NE       |                      |                    | NE           |              |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | CMH Test                      |               |                      |              |              |               |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 22       | 5,9  | 17         | 77,3 | 23                  | 6,1  | 20         | 87,0 | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 2,45         | -0,097        | Algorithm converged. | -0,320       | 0,126        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,17         | 0,4025         | 0,8646                        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,48         | 0,4010        |
|       |   | No   | 93       | 24,7 | 71         | 76,3 | 110                 | 29,0 | 92         | 83,6 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 1,27         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,184       | 0,038        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,05         | 0,2019         |                               | 1,10          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,26         | 0,1942        |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 48       | 12,8 | 37         | 77,1 | 45                  | 11,9 | 37         | 82,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 2,01         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,215       | 0,112        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,15         | 0,5383         | 0,6325                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,31         | 0,5412        |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 28       | 7,4  | 22         | 78,6 | 38                  | 10,0 | 35         | 92,1 | 0,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 1,39         | -0,135        | Algorithm converged. | -0,310       | 0,039        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,06         | 0,1468         |                               | 1,17          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,45         | 0,1161        |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 28       | 7,4  | 19         | 67,9 | 34                  | 9,0  | 29         | 85,3 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 1,25         | -0,174        | Algorithm converged. | -0,384       | 0,036        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,06         | 0,1230         |                               | 1,26          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,68         | 0,1050        |
|       |   | Missing  | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 16                  | 4,2  | 11         | 68,8 | 4,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 45,83        | 0,222         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,505        | 1,32          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,93         | 0,1491         |                               | 0,76          | Algorithm converged. | 0,52         | 1,11         | 0,1817        |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 30       | 8,0  | 24         | 80,0 | 31                  | 8,2  | 25         | 80,6 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 3,39         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,206       | 0,193        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,27         | 0,9495         | 0,4310                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,29         | 0,9499        |
|       |   | No   | 85       | 22,6 | 64         | 75,3 | 102                 | 26,9 | 87         | 85,3 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 1,10         | -0,100        | Algorithm converged. | -0,215       | 0,015        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,02         | 0,0942         |                               | 1,13          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,31         | 0,0850        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 20       | 5,3  | 12         | 60,0 | 17                  | 4,5  | 11         | 64,7 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 3,12         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,360       | 0,266        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,53         | 0,7678         | 0,6882                        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,65         | 1,78         | 0,7717        |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 9        | 2,4  | 6          | 66,7 | 9                   | 2,4  | 8          | 88,9 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 3,04         | -0,222        | Algorithm converged. | -0,592       | 0,148        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,45                               | 1,26         | 0,2750         |                               | 1,33          | Algorithm converged. | 0,80         | 2,23         | 0,2705        |
|       |   | Other  | 86       | 22,9 | 70         | 81,4 | 107                 | 28,2 | 93         | 86,9 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,44         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,159       | 0,049        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,06         | 0,3033         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,21         | 0,2940        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 56       | 14,9 | 42         | 75,0 | 53                  | 14,0 | 45         | 84,9 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 1,40         | -0,099        | Algorithm converged. | -0,248       | 0,050        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,07         | 0,1985         | 0,6834                        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,37         | 0,1999        |
|       |   | No   | 59       | 15,7 | 46         | 78,0 | 80                  | 21,1 | 67         | 83,8 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,62         | -0,058        | Algorithm converged. | -0,191       | 0,075        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,10         | 0,3995         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,27         | 0,3891        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 29       | 7,7  | 20         | 69,0 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1 | 0,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 1,30         | -0,151        | Algorithm converged. | -0,351       | 0,049        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,08         | 0,1590         | 0,3787                        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,61         | 0,1290        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |                |                               |               | CMH Test             |  |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      | Relative Risk                      |  |                |                               |               |                      |  |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL   | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 86       | 22,9 | 68         | 79,1 | 89                  | 23,5 | 75         | 84,3  | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33                     | 1,53         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,167  | 0,063        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,08   | 0,3760         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,93   | 1,23         | 0,3750       |               |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 4        | 1,1  | 2          | 50,0 | 8                   | 2,1  | 4          | 50,0  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 11,03        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,600  | 0,600        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,30                               | 3,32   | 1,0000         |                               | -             | 1,00                 | Algorithm converged.   | 0,30         | 3,32         | 1,0000        |
|       |  | No    | 111      | 29,5 | 86         | 77,5 | 125                 | 33,0 | 108        | 86,4  | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27                     | 1,07         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,187  | 0,009        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,01   | 0,0801         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,99   | 1,26         | 0,0743       |               |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 4        | 1,1  | 3          | 75,0 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,99        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,520  | 0,520        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,50                               | 2,00   | 1,0000         |                               | -             | 1,00                 | Algorithm converged.   | 0,50         | 2,00         | 1,0000        |
|       |  | No    | 111      | 29,5 | 85         | 76,6 | 125                 | 33,0 | 106        | 84,8  | 0,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,13         | -0,082        | Algorithm converged. | -0,183  | 0,019        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,03   | 0,1150         |                               | 1,11          | Algorithm converged. | 0,98   | 1,26         | 0,1092       |               |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 18       | 4,8  | 16         | 88,9 | 15                  | 4,0  | 13         | 86,7  | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 9,97         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,203  | 0,247        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,33   | 0,8469         | 0,3238                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,75   | 1,26         | 0,8479       |               |
|       |  | No    | 97       | 25,8 | 72         | 74,2 | 118                 | 31,1 | 99         | 83,9  | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,08         | -0,097        | Algorithm converged. | -0,206  | 0,013        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,02   | 0,0896         |                               | 1,13          | Algorithm converged. | 0,98   | 1,30         | 0,0810       |               |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 29       | 7,7  | 18         | 62,1 | 26                  | 6,9  | 19         | 73,1  | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 1,90         | -0,110        | Algorithm converged. | -0,356  | 0,135        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,23   | 0,3845         | 0,6213                        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,81   | 1,70         | 0,3894       |               |
|       |  | No    | 86       | 22,9 | 70         | 81,4 | 107                 | 28,2 | 93         | 86,9  | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,44         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,159  | 0,049        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,06   | 0,3033         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94   | 1,21         | 0,2940       |               |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 4        | 1,1  | 1          | 25,0 | 2                   | 0,5  | 2          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *                                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 0.881112884 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                |                               |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 0.881112884 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,1138        |
|       |  | No    | 111      | 29,5 | 87         | 78,4 | 131                 | 34,6 | 110        | 84,0  | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 1,33         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,155  | 0,043        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,06   | 0,2725         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,95   | 1,21         | 0,2663       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=10 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |       | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-------|---|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name  | Level | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk |                                    |                |                               | p-value (cmh) |                      |                    |              |              |
|       |   |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 17                  | 4,5  | 16         | 94,1 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 5,00         | -0,075        | Algorithm converged. | -0,280        | 0,131        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,73          | 1,16                               | 0,4847         | 0,9086                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,37         | 0,4776       |
|       |   | No    | 100      | 26,6 | 75         | 75,0 | 116                 | 30,6 | 96         | 82,8 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,21         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,187        | 0,032        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,79          | 1,04                               | 0,1693         |                               | 1,10          | Algorithm converged. | 0,96               | 1,27         | 0,1625       |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 10       | 2,7  | 8          | 80,0 | 19                  | 5,0  | 15         | 78,9 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 7,15         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,298        | 0,319        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,69          | 1,49                               | 0,9466         | 0,5732                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,67               | 1,45         | 0,9479       |
|       |   | No    | 105      | 27,9 | 80         | 76,2 | 114                 | 30,1 | 97         | 85,1 | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 1,11         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,193        | 0,015        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,78          | 1,02                               | 0,1002         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,98               | 1,27         | 0,0955       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |  |  | (N=376)  |       |            |     | Oseltamivir (N=379) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |                    |              |               |               |                    |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    | CMH Test     |              |               |    |
|----------|--|--|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|
|          |  |  | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                    | CMH Test     |              |               |    |
| Visit    | Name                                     | Level                                    | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |
| Baseline | All                                      | n/a                                      | 376      | 100,0 | 0          | 0,0 | 379                 | 100,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Sex                                      | Male                                     | 186      | 49,5  | 0          | 0,0 | 188                 | 49,6  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | Female                                   | 190      | 50,5  | 0          | 0,0 | 191                 | 50,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Age                                      | < 18 years                               | 13       | 3,5   | 0          | 0,0 | 17                  | 4,5   | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | >= 18 to <= 64 years                     | 253      | 67,3  | 0          | 0,0 | 261                 | 68,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | >= 65 to <= 74 years                     | 83       | 22,1  | 0          | 0,0 | 76                  | 20,1  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | >= 75 years                              | 27       | 7,2   | 0          | 0,0 | 25                  | 6,6   | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Composite symptom score at baseline      | <= 14                                    | 183      | 48,7  | 0          | 0,0 | 195                 | 51,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | >= 15                                    | 193      | 51,3  | 0          | 0,0 | 184                 | 48,5  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Geographic region                        | Asia                                     | 154      | 41,0  | 0          | 0,0 | 147                 | 38,8  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | Rest of the world                        | 222      | 59,0  | 0          | 0,0 | 232                 | 61,2  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Body weight                              | < 80 kg                                  | 234      | 62,2  | 0          | 0,0 | 226                 | 59,6  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | >= 80 kg                                 | 142      | 37,8  | 0          | 0,0 | 153                 | 40,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2   | 0          | 0,0 | 34                  | 9,0   | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | A/H3                                     | 177      | 47,1  | 0          | 0,0 | 186                 | 49,1  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | B  | 161      | 42,8  | 0          | 0,0 | 144                 | 38,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9   | 0          | 0,0 | 15                  | 4,0   | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 204      | 54,3  | 0          | 0,0 | 220                 | 58,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | B  | 161      | 42,8  | 0          | 0,0 | 144                 | 38,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9   | 0          | 0,0 | 15                  | 4,0   | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 173      | 46,0  | 0          | 0,0 | 152                 | 40,1  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | > 24 to <= 48 hours                      | 202      | 53,7  | 0          | 0,0 | 227                 | 59,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | Missing                                  | 1        | 0,3   | 0          | 0,0 | 0                   | 0,0   | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 69       | 18,4  | 0          | 0,0 | 67                  | 17,7  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | No                                       | 307      | 81,6  | 0          | 0,0 | 312                 | 82,3  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 135      | 35,9  | 0          | 0,0 | 135                 | 35,6  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|          |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3  | 0          | 0,0 | 95                  | 25,1  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level  | N=376    |            |   |     | Oseltamivir (N=379) |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test           |              |              |               |    |
|-------|------|--|----------|------------|---|-----|---------------------|------------|---|-----|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|----|
|       |      |  | Patients | with Event |   |     | Patients            | with Event |   |     | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               |                    |              |              | Relative Risk |                    |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      |  | n        | %          | n | %   | n                   | %          | n | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |    |
|       |      | Dosing > 4 hours from food intake                                | 83       | 22,1       | 0 | 0,0 | 106                 | 28,0       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | Missing  | 48       | 12,8       | 0 | 0,0 | 43                  | 11,3       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | Vaccination status   |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 90       | 23,9       | 0 | 0,0 | 99                  | 26,1       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 286      | 76,1       | 0 | 0,0 | 280                 | 73,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | >= 65 years of age and other high-risk factors                   |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors             | 76       | 20,2       | 0 | 0,0 | 69                  | 18,2       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | Only age factor (>= 65 years)                                    | 34       | 9,0        | 0 | 0,0 | 32                  | 8,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | Other  | 266      | 70,7       | 0 | 0,0 | 278                 | 73,4       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 148      | 39,4       | 0 | 0,0 | 144                 | 38,0       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 228      | 60,6       | 0 | 0,0 | 235                 | 62,0       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | High-risk factor - Endocrine disorders                           |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 121      | 32,2       | 0 | 0,0 | 125                 | 33,0       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 255      | 67,8       | 0 | 0,0 | 254                 | 67,0       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | High-risk factor - Compromised immune system                     |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 15       | 4,0        | 0 | 0,0 | 16                  | 4,2        | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 361      | 96,0       | 0 | 0,0 | 363                 | 95,8       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 18       | 4,8        | 0 | 0,0 | 28                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 358      | 95,2       | 0 | 0,0 | 351                 | 92,6       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | High-risk factor - Heart disease                                 |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 44       | 11,7       | 0 | 0,0 | 51                  | 13,5       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 332      | 88,3       | 0 | 0,0 | 328                 | 86,5       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 110      | 29,3       | 0 | 0,0 | 101                 | 26,6       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 266      | 70,7       | 0 | 0,0 | 278                 | 73,4       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | High-risk factor - Blood disorders                               |          |            |   |     |                     |            |   |     |                                    |                    |                          |              |               |                    |              |              |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |               |    |
|       |      | Yes  | 12       | 3,2        | 0 | 0,0 | 8                   | 2,1        | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |
|       |      | No   | 364      | 96,8       | 0 | 0,0 | 371                 | 97,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |                    | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | NE                 | NE           | NE           | NE            | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |   |                      | (N=376)  |       |            |      | Oseltamivir (N=379) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |               |
|----------|---|----------------------|----------|-------|------------|------|---------------------|-------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |   |                      | Patients |       | with Event |      | Patients            |       | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      | CMH Test     |              |               |
| Visit    | Name  | Level                | n        | %     | n          | %    | n                   | %     | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 49       | 13,0  | 0          | 0,0  | 56                  | 14,8  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|          |   | No                   | 327      | 87,0  | 0          | 0,0  | 323                 | 85,2  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 34       | 9,0   | 0          | 0,0  | 46                  | 12,1  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
|          |   | No                   | 342      | 91,0  | 0          | 0,0  | 333                 | 87,9  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |
| 12 Hours | All   | n/a                  | 376      | 100,0 | 112        | 29,8 | 379                 | 100,0 | 128        | 33,8 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,13         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,106       | 0,027         | 0,88          | Algorithm converged. | 0,72         | 1,09                               | 0,2404         |                               | 1,13          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,40         | 0,2399        |
|          | Sex   | Male                 | 186      | 49,5  | 58         | 31,2 | 188                 | 49,6  | 65         | 34,6 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,32         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,129       | 0,061         | 0,90          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,21                               | 0,4857         | 0,8311                        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,48         | 0,4857        |
|          |   | Female               | 190      | 50,5  | 54         | 28,4 | 191                 | 50,4  | 63         | 33,0 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,25         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,047         | 0,86          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,17                               | 0,3354         |                               | 1,16          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,57         | 0,3349        |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5   | 8          | 61,5 | 17                  | 4,5   | 8          | 47,1 | 1,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 7,81         | 0,145         | Algorithm converged. | -0,211       | 0,500         | 1,31          | Algorithm converged. | 0,67         | 2,54                               | 0,4274         | 0,2083                        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,39         | 1,48         | 0,4386        |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 253      | 67,3  | 66         | 26,1 | 261                 | 68,9  | 90         | 34,5 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 0,98         | -0,084        | Algorithm converged. | -0,163       | -0,005        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,58         | 0,99                               | 0,0401         |                               | 1,32          | Algorithm converged. | 1,01         | 1,73         | 0,0387        |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 83       | 22,1  | 31         | 37,3 | 76                  | 20,1  | 24         | 31,6 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,49         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,090       | 0,205         | 1,18          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,82                               | 0,4470         |                               | 0,85          | Algorithm converged. | 0,55         | 1,30         | 0,4462        |
|          |   | >= 75 years          | 27       | 7,2   | 7          | 25,9 | 25                  | 6,6   | 6          | 24,0 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 3,90         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,255         | 1,08          | Algorithm converged. | 0,42         | 2,78                               | 0,8728         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,36         | 2,38         | 0,8739        |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 183      | 48,7  | 60         | 32,8 | 195                 | 51,5  | 58         | 29,7 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,78         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,063       | 0,124         | 1,10          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,49                               | 0,5235         | 0,0389                        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,22         | 0,5239        |
|          |   | >= 15                | 193      | 51,3  | 52         | 26,9 | 184                 | 48,5  | 70         | 38,0 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 0,93         | -0,111        | Algorithm converged. | -0,205       | -0,017        | 0,71          | Algorithm converged. | 0,53         | 0,95                               | 0,0226         |                               | 1,41          | Algorithm converged. | 1,05         | 1,90         | 0,0215        |
|          | Geographic region                             | Asia                 | 154      | 41,0  | 52         | 33,8 | 147                 | 38,8  | 54         | 36,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,41         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,078         | 0,92          | Algorithm converged. | 0,68         | 1,25                               | 0,5900         | 0,7037                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,48         | 0,5905        |
|          |   | Rest of the world    | 222      | 59,0  | 60         | 27,0 | 232                 | 61,2  | 74         | 31,9 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,19         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,132       | 0,035         | 0,85          | Algorithm converged. | 0,64         | 1,13                               | 0,2571         |                               | 1,18          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,57         | 0,2560        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 234      | 62,2 | 75         | 32,1  | 226                 | 59,6 | 84         | 37,2 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,17         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,036        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,11         | 0,2495         | 0,8296                        | 1,16     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,49         | 0,2492       |
|       |  | >= 80 kg                                 | 142      | 37,8 | 37         | 26,1  | 153                 | 40,4 | 44         | 28,8 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,46         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,129       | 0,075        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,32         | 0,6040         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,60         | 0,6040       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 8          | 29,6  | 34                  | 9,0  | 13         | 38,2 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 2,00         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,323       | 0,151        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,38                               | 1,59         | 0,4885         | -                             | 1,29     | Algorithm converged. | 0,63               | 2,65         | 0,4859       |
|       |  | A/H3                                     | 177      | 47,1 | 61         | 34,5  | 186                 | 49,1 | 65         | 34,9 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,51         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,103       | 0,093        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,31         | 0,9230         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,34         | 0,9231       |
|       |  | B  | 161      | 42,8 | 40         | 24,8  | 144                 | 38,0 | 47         | 32,6 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,12         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,180       | 0,024        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,53                               | 1,09         | 0,1338         |                               | 1,31     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,88         | 0,1330       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 3          | 27,3  | 15                  | 4,0  | 3          | 20,0 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 9,38         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,259       | 0,405        | 1,36          | Algorithm converged. | 0,34                               | 5,52         | 0,6638         |                               | 0,73     | Algorithm converged. | 0,18               | 2,97         | 0,6698       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 204      | 54,3 | 69         | 33,8  | 220                 | 58,0 | 78         | 35,5 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,39         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,107       | 0,074        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,24         | 0,7246         | -                             | 1,05     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,36         | 0,7247       |
|       |  | B  | 161      | 42,8 | 40         | 24,8  | 144                 | 38,0 | 47         | 32,6 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,12         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,180       | 0,024        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,53                               | 1,09         | 0,1338         |                               | 1,31     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,88         | 0,1330       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 3          | 27,3  | 15                  | 4,0  | 3          | 20,0 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 9,38         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,259       | 0,405        | 1,36          | Algorithm converged. | 0,34                               | 5,52         | 0,6638         |                               | 0,73     | Algorithm converged. | 0,18               | 2,97         | 0,6698       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 173      | 46,0 | 56         | 32,4  | 152                 | 40,1 | 46         | 30,3 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,77         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,080       | 0,122        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,48         | 0,6834         | 0,1089                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,68               | 1,29         | 0,6835       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 202      | 53,7 | 55         | 27,2  | 227                 | 59,9 | 82         | 36,1 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,00         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,177       | -0,001       | 0,75          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,00         | 0,0512         |                               | 1,33     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,76         | 0,0488       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 69       | 18,4 | 17         | 24,6  | 67                  | 17,7 | 28         | 41,8 | 0,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 0,95         | -0,172        | Algorithm converged. | -0,327       | -0,016       | 0,59          | Algorithm converged. | 0,36                               | 0,97         | 0,0384         | 0,0735                        | 1,70     | Algorithm converged. | 1,03               | 2,80         | 0,0342       |
|       |  | No                                       | 307      | 81,6 | 95         | 30,9  | 312                 | 82,3 | 100        | 32,1 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,33         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,062        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,22         | 0,7670         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,31         | 0,7671       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 135      | 35,9 | 35         | 25,9  | 135                 | 35,6 | 41         | 30,4 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,37         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,152       | 0,063        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,25         | 0,4179         | 0,0386                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,72         | 0,4177       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 45         | 40,9  | 95                  | 25,1 | 32         | 33,7 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,41         | 0,072         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,204        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,74         | 0,2909         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,18         | 0,2880       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |               |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 83       | 22,1 | 18         | 21,7 | 106                 | 28,0 | 40         | 37,7 | 0,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 0,88         | -0,160        | Algorithm converged. | -0,288        | -0,033       | 0,57          | Algorithm converged. | 0,36                               | 0,93         | 0,0227         |                               | 1,74          | Algorithm converged. | 1,08               | 2,80         | 0,0179       |
|       |   | Missing  | 48       | 12,8 | 14         | 29,2 | 43                  | 11,3 | 15         | 34,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,86         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,249        | 0,135        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,46                               | 1,52         | 0,5594         |                               | 1,20          | Algorithm converged. | 0,66               | 2,18         | 0,5612       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 33         | 36,7 | 99                  | 26,1 | 25         | 25,3 | 1,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 3,20         | 0,114         | Algorithm converged. | -0,017        | 0,245        | 1,45          | Algorithm converged. | 0,94                               | 2,24         | 0,0923         | 0,0088                        | 0,69          | Algorithm converged. | 0,45               | 1,06         | 0,0901       |
|       |   | No   | 286      | 76,1 | 79         | 27,6 | 280                 | 73,9 | 103        | 36,8 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 0,94         | -0,092        | Algorithm converged. | -0,168        | -0,015       | 0,75          | Algorithm converged. | 0,59                               | 0,96         | 0,0205         |                               | 1,33          | Algorithm converged. | 1,05               | 1,70         | 0,0197       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76       | 20,2 | 30         | 39,5 | 69                  | 18,2 | 22         | 31,9 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,76         | 0,076         | Algorithm converged. | -0,080        | 0,231        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,93         | 0,3450         | 0,2137                        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,52               | 1,26         | 0,3429       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 8          | 23,5 | 32                  | 8,4  | 8          | 25,0 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 2,85         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,222        | 0,192        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,40                               | 2,21         | 0,8892         |                               | 1,06          | Algorithm converged. | 0,45               | 2,49         | 0,8900       |
|       |   | Other  | 266      | 70,7 | 74         | 27,8 | 278                 | 73,4 | 98         | 35,3 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,02         | -0,074        | Algorithm converged. | -0,152        | 0,003        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,01         | 0,0642         |                               | 1,27          | Algorithm converged. | 0,99               | 1,63         | 0,0626       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 148      | 39,4 | 48         | 32,4 | 144                 | 38,0 | 46         | 31,9 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,67         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,102        | 0,112        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,42         | 0,9289         | 0,2877                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,71               | 1,37         | 0,9290       |
|       |   | No   | 228      | 60,6 | 64         | 28,1 | 235                 | 62,0 | 82         | 34,9 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,08         | -0,068        | Algorithm converged. | -0,153        | 0,016        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,06         | 0,1161         |                               | 1,24          | Algorithm converged. | 0,95               | 1,63         | 0,1146       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 121      | 32,2 | 34         | 28,1 | 125                 | 33,0 | 43         | 34,4 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,28         | -0,063        | Algorithm converged. | -0,179        | 0,053        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,19         | 0,2890         | 0,6251                        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,84               | 1,78         | 0,2877       |
|       |   | No   | 255      | 67,8 | 78         | 30,6 | 254                 | 67,0 | 85         | 33,5 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,27         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,110        | 0,052        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,18         | 0,4871         |                               | 1,09          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,41         | 0,4872       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 4,0  | 6          | 40,0 | 16                  | 4,2  | 2          | 12,5 | 4,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 28,40        | 0,275         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,571        | 3,20          | Algorithm converged. | 0,76                               | 13,46        | 0,1126         |                               | 0,31          | Algorithm converged. | 0,07               | 1,31         | 0,0854       |
|       |   | No   | 361      | 96,0 | 106        | 29,4 | 363                 | 95,8 | 126        | 34,7 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,07         | -0,053        | Algorithm converged. | -0,121        | 0,014        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,05         | 0,1242         |                               | 1,18          | Algorithm converged. | 0,96               | 1,46         | 0,1234       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name   | Level | (N=376)  |       |            |      | Oseltamivir (N=379) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|--|-------|----------|-------|------------|------|---------------------|-------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |  |       | Patients |       | with Event |      | Patients            |       | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |  |       | n        | %     | n          | %    | n                   | %     | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8   | 3          | 16,7 | 28                  | 7,4   | 14         | 50,0 | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 0,85         | -0,333        | Algorithm converged. | -0,586       | -0,080       | 0,33          | Algorithm converged. | 0,11                               | 1,00         | 0,0497         | 0,0335                        | 3,00     | Algorithm converged. | 1,00               | 8,99         | 0,0238       |
|          |  | No    | 358      | 95,2  | 109        | 30,4 | 351                 | 92,6  | 114        | 32,5 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,25         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,089       | 0,048        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,17         | 0,5603         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,33         | 0,5605       |
|          | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 44       | 11,7  | 10         | 22,7 | 51                  | 13,5  | 14         | 27,5 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,98         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,221       | 0,127        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,41                               | 1,67         | 0,5992         | 0,8615                        | 1,21     | Algorithm converged. | 0,60               | 2,44         | 0,5992       |
|          |  | No    | 332      | 88,3  | 102        | 30,7 | 328                 | 86,5  | 114        | 34,8 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,15         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,112       | 0,031        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,10         | 0,2702         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,41         | 0,2699       |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 110      | 29,3  | 38         | 34,5 | 101                 | 26,6  | 30         | 29,7 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,23         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,174        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,73         | 0,4538         | 0,1023                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,58               | 1,28         | 0,4532       |
|          |  | No    | 266      | 70,7  | 74         | 27,8 | 278                 | 73,4  | 98         | 35,3 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,02         | -0,074        | Algorithm converged. | -0,152       | 0,003        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,01         | 0,0642         |                               | 1,27     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,63         | 0,0626       |
|          | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 12       | 3,2   | 2          | 16,7 | 8                   | 2,1   | 2          | 25,0 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 5,45         | -0,083        | Algorithm converged. | -0,450       | 0,283        | 0,67          | Algorithm converged. | 0,12                               | 3,81         | 0,6486         |                               | 1,50     | Algorithm converged. | 0,26               | 8,58         | 0,6564       |
|          |  | No    | 364      | 96,8  | 110        | 30,2 | 371                 | 97,9  | 126        | 34,0 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,15         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,030        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,10         | 0,2780         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,39         | 0,2776       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 49       | 13,0  | 15         | 30,6 | 56                  | 14,8  | 17         | 30,4 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,33         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,174       | 0,179        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,80         | 0,9774         | 0,6247                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,56               | 1,77         | 0,9775       |
|          |  | No    | 327      | 87,0  | 97         | 29,7 | 323                 | 85,2  | 111        | 34,4 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,12         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,119       | 0,025        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,08         | 0,1997         |                               | 1,16     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,45         | 0,1992       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 34       | 9,0   | 6          | 17,6 | 46                  | 12,1  | 17         | 37,0 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 1,06         | -0,193        | Algorithm converged. | -0,383       | -0,004       | 0,48          | Algorithm converged. | 0,21                               | 1,08         | 0,0767         | 0,0996                        | 2,09     | Algorithm converged. | 0,92               | 4,75         | 0,0609       |
|          |  | No    | 342      | 91,0  | 106        | 31,0 | 333                 | 87,9  | 111        | 33,3 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,24         | -0,023        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,047        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,16         | 0,5155         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,34         | 0,5156       |
| 24 Hours | All  | n/a   | 376      | 100,0 | 205        | 54,5 | 379                 | 100,0 | 231        | 60,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,03         | -0,064        | Algorithm converged. | -0,135       | 0,006        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,01         | 0,0746         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,26         | 0,0740       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Sex                                      | Male                 | 186      | 49,5 | 103        | 55,4 | 188                 | 49,6 | 120        | 63,8 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,06         | -0,085        | Algorithm converged. | -0,184       | 0,015        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,03         | 0,0974         | 0,6160                        | 1,15     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,36         | 0,0962       |
|       |  | Female               | 190      | 50,5 | 102        | 53,7 | 191                 | 50,4 | 111        | 58,1 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,25         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,144       | 0,055        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,10         | 0,3844         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,29         | 0,3844       |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 7          | 53,8 | 17                  | 4,5  | 12         | 70,6 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 2,20         | -0,167        | Algorithm converged. | -0,514       | 0,179        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,42                               | 1,38         | 0,3680         | 0,8188                        | 1,31     | Algorithm converged. | 0,73               | 2,36         | 0,3539       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 253      | 67,3 | 137        | 54,2 | 261                 | 68,9 | 161        | 61,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,04         | -0,075        | Algorithm converged. | -0,160       | 0,010        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,02         | 0,0851         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,32         | 0,0839       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 83       | 22,1 | 48         | 57,8 | 76                  | 20,1 | 47         | 61,8 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,60         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,192       | 0,112        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,21         | 0,6060         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,38         | 0,6076       |
|       |  | >= 75 years          | 27       | 7,2  | 13         | 48,1 | 25                  | 6,6  | 11         | 44,0 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 3,52         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,229       | 0,312        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,98         | 0,7649         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,51               | 1,65         | 0,7665       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 183      | 48,7 | 103        | 56,3 | 195                 | 51,5 | 113        | 57,9 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,40         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,116       | 0,083        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,16         | 0,7440         | 0,1886                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,23         | 0,7441       |
|       |  | >= 15                | 193      | 51,3 | 102        | 52,8 | 184                 | 48,5 | 118        | 64,1 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 0,95         | -0,113        | Algorithm converged. | -0,212       | -0,014       | 0,82          | Algorithm converged. | 0,69                               | 0,98         | 0,0271         |                               | 1,21     | Algorithm converged. | 1,02               | 1,44         | 0,0266       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 154      | 41,0 | 95         | 61,7 | 147                 | 38,8 | 101        | 68,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,18         | -0,070        | Algorithm converged. | -0,177       | 0,037        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,06         | 0,2019         | 0,9014                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,31         | 0,2023       |
|       |  | Rest of the world    | 222      | 59,0 | 110        | 49,5 | 232                 | 61,2 | 130        | 56,0 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,11         | -0,065        | Algorithm converged. | -0,157       | 0,027        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,05         | 0,1683         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,35         | 0,1669       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 234      | 62,2 | 132        | 56,4 | 226                 | 59,6 | 146        | 64,6 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,03         | -0,082        | Algorithm converged. | -0,171       | 0,007        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,01         | 0,0732         | 0,6624                        | 1,15     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,33         | 0,0728       |
|       |  | >= 80 kg             | 142      | 37,8 | 73         | 51,4 | 153                 | 40,4 | 85         | 55,6 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,34         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,155       | 0,072        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,15         | 0,4767         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,34         | 0,4762       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 15         | 55,6 | 34                  | 9,0  | 22         | 64,7 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 1,92         | -0,092        | Algorithm converged. | -0,338       | 0,155        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,31         | 0,4756         | 0,9543                        | 1,16     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,77         | 0,4711       |
|       |  | A/H3                 | 177      | 47,1 | 104        | 58,8 | 186                 | 49,1 | 121        | 65,1 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,17         | -0,063        | Algorithm converged. | -0,163       | 0,037        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,06         | 0,2188         |                               | 1,11     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,30         | 0,2173       |
|       |  | B                    | 161      | 42,8 | 81         | 50,3 | 144                 | 38,0 | 82         | 56,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,20         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,178       | 0,045        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,09         | 0,2457         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,40         | 0,2470       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 5          | 45,5  | 15                  | 4,0  | 6          | 40,0 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 6,03         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,330        | 0,439        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,46                               | 2,78         | 0,7798         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,36               | 2,16         | 0,7851       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 204      | 54,3 | 119        | 58,3  | 220                 | 58,0 | 143        | 65,0 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,12         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,159        | 0,026        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,04         | 0,1606         | 0,8690                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,30         | 0,1586       |
|       |  | B  | 161      | 42,8 | 81         | 50,3  | 144                 | 38,0 | 82         | 56,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,20         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,178        | 0,045        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,09         | 0,2457         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,40         | 0,2470       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 5          | 45,5  | 15                  | 4,0  | 6          | 40,0 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 6,03         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,330        | 0,439        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,46                               | 2,78         | 0,7798         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,36               | 2,16         | 0,7851       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 173      | 46,0 | 98         | 56,6  | 152                 | 40,1 | 93         | 61,2 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,29         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,152        | 0,062        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,11         | 0,4060         | 0,5781                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,30         | 0,4078       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 202      | 53,7 | 106        | 52,5  | 227                 | 59,3 | 138        | 60,8 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,05         | -0,083        | Algorithm converged. | -0,177        | 0,011        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,02         | 0,0856         |                               | 1,16     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,37         | 0,0829       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 69       | 18,4 | 36         | 52,2  | 67                  | 17,7 | 35         | 52,2 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,95         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,169        | 0,167        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,38         | 0,9940         | 0,4614                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,38         | 0,9940       |
|       |  | No                                       | 307      | 81,6 | 169        | 55,0  | 312                 | 82,3 | 196        | 62,8 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,00         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,155        | 0,000        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,00         | 0,0504         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,30         | 0,0496       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 135      | 35,9 | 74         | 54,8  | 135                 | 35,6 | 74         | 54,8 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,62         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,119        | 0,119        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,24         | 1,0000         | 0,0917                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,24         | 1,0000       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 63         | 57,3  | 95                  | 25,1 | 57         | 60,0 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,56         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,162        | 0,108        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,20         | 0,6921         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,32         | 0,6934       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 83       | 22,1 | 42         | 50,6  | 106                 | 28,0 | 75         | 70,8 | 0,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 0,77         | -0,202        | Algorithm converged. | -0,340        | -0,063       | 0,72          | Algorithm converged. | 0,56                               | 0,91         | 0,0074         |                               | 1,40     | Algorithm converged. | 1,09               | 1,79         | 0,0047       |
|       |  | Missing                                  | 48       | 12,8 | 26         | 54,2  | 43                  | 11,3 | 25         | 58,1 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,95         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,244        | 0,164        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,34         | 0,7026         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,54         | 0,7046       |
|       | Vaccination status                       | Yes                                      | 90       | 23,9 | 58         | 64,4  | 99                  | 26,1 | 49         | 49,5 | 1,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 3,32         | 0,149         | Algorithm converged. | 0,010         | 0,289        | 1,30          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,67         | 0,0395         | 0,0007                        | 0,77     | Algorithm converged. | 0,60               | 0,99         | 0,0388       |
|       |  | No                                       | 286      | 76,1 | 147        | 51,4  | 280                 | 73,9 | 182        | 65,0 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 0,80         | -0,136        | Algorithm converged. | -0,216        | -0,056       | 0,79          | Algorithm converged. | 0,69                               | 0,91         | 0,0012         |                               | 1,26     | Algorithm converged. | 1,10               | 1,46         | 0,0011       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                      |              | CMH Test     |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 76       | 20,2 | 43         | 56,6 | 69                  | 18,2 | 39         | 56,5 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,93         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,161       | 0,162        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,33         | 0,9945         | 0,6901                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,33         | 0,9945        |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 18         | 52,9 | 32                  | 8,4  | 19         | 59,4 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 2,04         | -0,064        | Algorithm converged. | -0,303       | 0,175        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,37         | 0,5988         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,72         | 0,6014        |
|       |  | Other  | 266      | 70,7 | 144        | 54,1 | 278                 | 73,4 | 173        | 62,2 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,01         | -0,081        | Algorithm converged. | -0,164       | 0,002        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,00         | 0,0572         |                               | 1,15          | Algorithm converged. | 1,00         | 1,33         | 0,0559        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 148      | 39,4 | 81         | 54,7 | 144                 | 38,0 | 81         | 56,3 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,49         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,129       | 0,099        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,19         | 0,7938         | 0,3098                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,26         | 0,7942        |
|       |  | No   | 228      | 60,6 | 124        | 54,4 | 235                 | 62,0 | 150        | 63,8 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 0,98         | -0,094        | Algorithm converged. | -0,184       | -0,005       | 0,85          | Algorithm converged. | 0,73                               | 0,99         | 0,0402         |                               | 1,17          | Algorithm converged. | 1,01         | 1,37         | 0,0389        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 121      | 32,2 | 68         | 56,2 | 125                 | 33,0 | 80         | 64,0 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,20         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,200       | 0,044        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,08         | 0,2140         | 0,8253                        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,40         | 0,2124        |
|       |  | No   | 255      | 67,8 | 137        | 53,7 | 254                 | 67,0 | 151        | 59,4 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,13         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,143       | 0,029        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,05         | 0,1936         |                               | 1,11          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,29         | 0,1932        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 8          | 53,3 | 16                  | 4,2  | 8          | 50,0 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 4,68         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,318       | 0,385        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,54                               | 2,11         | 0,8527         | 0,6059                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,47         | 1,85         | 0,8551        |
|       |  | No   | 361      | 96,0 | 197        | 54,6 | 363                 | 95,8 | 223        | 61,4 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,01         | -0,069        | Algorithm converged. | -0,140       | 0,003        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,01         | 0,0623         |                               | 1,13          | Algorithm converged. | 0,99         | 1,28         | 0,0616        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 18       | 4,8  | 7          | 38,9 | 28                  | 7,4  | 18         | 64,3 | 0,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 1,20         | -0,254        | Algorithm converged. | -0,541       | 0,033        | 0,60          | Algorithm converged. | 0,32                               | 1,15         | 0,1246         | 0,1844                        | 1,65          | Algorithm converged. | 0,87         | 3,14         | 0,0951        |
|       |  | No   | 358      | 95,2 | 198        | 55,3 | 351                 | 92,6 | 213        | 60,7 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,08         | -0,054        | Algorithm converged. | -0,126       | 0,019        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,03         | 0,1475         |                               | 1,10          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,24         | 0,1473        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes  | 44       | 11,7 | 27         | 61,4 | 51                  | 13,5 | 27         | 52,9 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 3,20         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,114       | 0,283        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,64         | 0,4073         | 0,1224                        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,61         | 1,22         | 0,4110        |
|       |  | No   | 332      | 88,3 | 178        | 53,6 | 328                 | 86,5 | 204        | 62,2 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 0,96         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,161       | -0,011       | 0,86          | Algorithm converged. | 0,76                               | 0,98         | 0,0262         |                               | 1,16          | Algorithm converged. | 1,02         | 1,32         | 0,0257        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|          |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                      | CMH Test     |              |               |
| Visit    | Name  | Level                | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes                  | 110      | 29,3 | 61         | 55,5 | 101                 | 26,6 | 58         | 57,4 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,59         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,154       | 0,114        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,22         | 0,7728         | 0,4603                        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,31         | 0,7735        |
|          |   | No                   | 266      | 70,7 | 144        | 54,1 | 278                 | 73,4 | 173        | 62,2 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,01         | -0,081        | Algorithm converged. | -0,164       | 0,002        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,00         | 0,0572         |                               | 1,15          | Algorithm converged. | 1,00         | 1,33         | 0,0558        |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 12       | 3,2  | 5          | 41,7 | 8                   | 2,1  | 3          | 37,5 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 7,46         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,395       | 0,478        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,36                               | 3,40         | 0,8534         | -                             | 0,90          | Algorithm converged. | 0,29         | 2,75         | 0,8559        |
|          |   | No                   | 364      | 96,8 | 200        | 54,9 | 371                 | 97,9 | 228        | 61,5 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,03         | -0,065        | Algorithm converged. | -0,136       | 0,006        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,01         | 0,0745         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,99         | 1,26         | 0,0737        |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 49       | 13,0 | 24         | 49,0 | 56                  | 14,8 | 34         | 60,7 | 0,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,35         | -0,117        | Algorithm converged. | -0,307       | 0,072        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,15         | 0,2358         | 0,5380                        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,77         | 0,2299        |
|          |   | No                   | 327      | 87,0 | 181        | 55,4 | 323                 | 85,2 | 197        | 61,0 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,08         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,132       | 0,019        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,03         | 0,1457         |                               | 1,10          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,26         | 0,1454        |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 34       | 9,0  | 15         | 44,1 | 46                  | 12,1 | 24         | 52,2 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,76         | -0,081        | Algorithm converged. | -0,301       | 0,140        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,53                               | 1,35         | 0,4831         | 0,8222                        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,74         | 1,89         | 0,4788        |
|          |   | No                   | 342      | 91,0 | 190        | 55,6 | 333                 | 87,9 | 207        | 62,2 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,03         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,140       | 0,008        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,01         | 0,0817         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,99         | 1,27         | 0,0815        |
| 36 Hours | All   | n/a                  | 373      | 99,2 | 214        | 57,4 | 374                 | 98,7 | 221        | 59,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,25         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,088       | 0,054        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,10         | 0,6341         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,16         | 0,6342        |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 104        | 56,2 | 188                 | 49,6 | 113        | 60,1 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,29         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,139       | 0,061        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,11         | 0,4469         | 0,5477                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,27         | 0,4469        |
|          |   | Female               | 188      | 50,0 | 110        | 58,5 | 186                 | 49,1 | 108        | 58,1 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,54         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,104        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,20         | 0,9303         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,18         | 0,9304        |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 8          | 61,5 | 17                  | 4,5  | 9          | 52,9 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 6,17         | 0,086         | Algorithm converged. | -0,269       | 0,441        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,62                               | 2,16         | 0,6348         | 0,7054                        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,46         | 1,60         | 0,6434        |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 252      | 67,0 | 150        | 59,5 | 258                 | 68,1 | 165        | 64,0 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,19         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,129       | 0,040        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,07         | 0,3043         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,23         | 0,3039        |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 46         | 56,1 | 75                  | 19,8 | 39         | 52,0 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,21         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,115       | 0,197        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,44         | 0,6079         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,24         | 0,6079        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 75 years         | 26       | 6,9  | 10         | 38,5 | 24                 | 6,3  | 8          | 33,3 | 1,25                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 3,99         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,214        | 0,317        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,55                              | 2,43         | 0,7069         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,41               | 1,83         | 0,7087       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 182      | 48,4 | 108        | 59,3 | 192                | 50,7 | 113        | 58,9 | 1,02                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,54         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,095        | 0,105        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,85                              | 1,19         | 0,9238         | 0,5443                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,17         | 0,9239       |
|       |  | >= 15               | 191      | 50,8 | 106        | 55,5 | 182                | 48,0 | 108        | 59,3 | 0,85                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,29         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,139        | 0,062        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,79                              | 1,11         | 0,4530         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,27         | 0,4537       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 154      | 41,0 | 96         | 62,3 | 145                | 38,3 | 95         | 65,5 | 0,87                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,40         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,141        | 0,077        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,80                              | 1,13         | 0,5670         | 0,8143                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,25         | 0,5679       |
|       |  | Rest of the world   | 219      | 58,2 | 118        | 53,9 | 229                | 60,4 | 126        | 55,0 | 0,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,39         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,104        | 0,081        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,83                              | 1,16         | 0,8086         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,21         | 0,8087       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 233      | 62,0 | 138        | 59,2 | 224                | 59,1 | 135        | 60,3 | 0,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,39         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,100        | 0,080        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                              | 1,14         | 0,8206         | 0,7744                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,18         | 0,8208       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 76         | 54,3 | 150                | 39,6 | 86         | 57,3 | 0,88                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,41         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,145        | 0,084        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,77                              | 1,16         | 0,6021         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,30         | 0,6021       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 12         | 44,4 | 34                 | 9,0  | 19         | 55,9 | 0,63                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,75         | -0,114        | Algorithm converged. | -0,365        | 0,137        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,47                              | 1,33         | 0,3851         | 0,1014                        | 1,26     | Algorithm converged. | 0,75               | 2,11         | 0,3787       |
|       |  | A/H3                | 176      | 46,8 | 110        | 62,5 | 184                | 48,5 | 109        | 59,2 | 1,15                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,75         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,068        | 0,133        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,25         | 0,5262         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,12         | 0,5269       |
|       |  | B                   | 159      | 42,3 | 84         | 52,8 | 141                | 37,2 | 87         | 61,7 | 0,70                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,10         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,200        | 0,023        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,70                              | 1,04         | 0,1209         |                               | 1,17     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,42         | 0,1220       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 15                 | 4,0  | 6          | 40,0 | 4,00                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 21,50        | 0,327         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,689        | 1,82          | Algorithm converged. | 0,89                              | 3,73         | 0,1026         |                               | 0,55     | Algorithm converged. | 0,27               | 1,13         | 0,1049       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 203      | 54,0 | 122        | 60,1 | 218                | 57,5 | 128        | 58,7 | 1,06                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,56         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,080        | 0,108        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,20         | 0,7727         | 0,0786                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,14         | 0,7731       |
|       |  | B                   | 159      | 42,3 | 84         | 52,8 | 141                | 37,2 | 87         | 61,7 | 0,70                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,10         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,200        | 0,023        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,70                              | 1,04         | 0,1209         |                               | 1,17     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,42         | 0,1220       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 15                 | 4,0  | 6          | 40,0 | 4,00                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 21,50        | 0,327         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,689        | 1,82          | Algorithm converged. | 0,89                              | 3,73         | 0,1026         |                               | 0,55     | Algorithm converged. | 0,27               | 1,13         | 0,1049       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 173      | 46,0 | 108        | 62,4 | 150                | 39,6 | 91         | 60,7 | 1,08                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,69         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,089        | 0,124        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,22         | 0,7460         | 0,3186                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,16         | 0,7459       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 105        | 52,8  | 224                 | 59,1 | 130        | 58,0 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,19         | -0,053        | Algorithm converged. | -0,148        | 0,042        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,08         | 0,2786         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,31         | 0,2767       |
|       |   | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 34         | 50,7  | 64                  | 16,9 | 35         | 54,7 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,70         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,210        | 0,131        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,28         | 0,6516         | 0,7580                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,49         | 0,6528       |
|       |   | No   | 306      | 81,4 | 180        | 58,8  | 310                 | 81,8 | 186        | 60,0 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,31         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,089        | 0,066        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,12         | 0,7663         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,16         | 0,7664       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 134      | 35,6 | 82         | 61,2  | 134                 | 35,4 | 77         | 57,5 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,90         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,080        | 0,155        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,30         | 0,5345         | 0,4832                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,15         | 0,5349       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 63         | 57,3  | 94                  | 24,8 | 55         | 58,5 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,66         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,148        | 0,124        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,24         | 0,8582         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,29         | 0,8587       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 45         | 54,9  | 104                 | 27,4 | 65         | 62,5 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 1,31         | -0,076        | Algorithm converged. | -0,219        | 0,066        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,12         | 0,3008         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,46         | 0,2951       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 24         | 51,1  | 42                  | 11,1 | 24         | 57,1 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,81         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,268        | 0,146        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,31         | 0,5652         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,64         | 0,5679       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 53         | 58,9  | 99                  | 26,1 | 60         | 60,6 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,67         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,157        | 0,123        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,23         | 0,8102         | 0,9996                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,30         | 0,8105       |
|       |   | No   | 283      | 75,3 | 161        | 56,9  | 275                 | 72,6 | 161        | 58,5 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,31         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,099        | 0,065        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,12         | 0,6923         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,19         | 0,6926       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 39         | 52,7  | 68                  | 17,9 | 37         | 54,4 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,81         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,181        | 0,147        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,32         | 0,8383         | 0,2718                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,40         | 0,8389       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 17         | 50,0  | 31                  | 8,2  | 10         | 32,3 | 2,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 5,76         | 0,177         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,413        | 1,55          | Algorithm converged. | 0,84                               | 2,86         | 0,1597         |                               | 0,65     | Algorithm converged. | 0,35               | 1,19         | 0,1503       |
|       |   | Other  | 265      | 70,5 | 158        | 59,6  | 275                 | 72,6 | 174        | 63,3 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,21         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,119        | 0,046        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,08         | 0,3844         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,21         | 0,3840       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 85         | 58,2  | 142                 | 37,5 | 84         | 59,2 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,54         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,123        | 0,104        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,19         | 0,8719         | 0,8597                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,23         | 0,8721       |
|       |   | No   | 227      | 60,4 | 129        | 56,8  | 232                 | 61,2 | 137        | 59,1 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,32         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,113        | 0,068        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,12         | 0,6297         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,21         | 0,6298       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 120      | 31,9 | 62         | 51,7 | 122                 | 32,2 | 77         | 63,1 | 0,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,04         | -0,114        | Algorithm converged. | -0,238        | 0,009        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,02         | 0,0744         | 0,0616                        | 1,22     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,52         | 0,0723       |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 152        | 60,1 | 252                 | 66,5 | 144        | 57,1 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,61         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,22         | 0,5032         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,10         | 0,5034       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 8          | 50,0 | 4,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 19,82        | 0,300         | Algorithm converged. | -0,018        | 0,618        | 1,60          | Algorithm converged. | 0,92                               | 2,78         | 0,0948         | 0,0558                        | 0,63     | Algorithm converged. | 0,36               | 1,08         | 0,0861       |
|       |  | No    | 358      | 95,2 | 202        | 56,4 | 358                 | 94,5 | 213        | 59,5 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,19         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,103        | 0,042        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,07         | 0,4052         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,19         | 0,4053       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 7          | 38,9 | 28                  | 7,4  | 21         | 75,0 | 0,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06                     | 0,76         | -0,361        | Algorithm converged. | -0,638        | -0,085       | 0,52          | Algorithm converged. | 0,28                               | 0,96         | 0,0371         | 0,0160                        | 1,93     | Algorithm converged. | 1,04               | 3,58         | 0,0154       |
|       |  | No    | 355      | 94,4 | 207        | 58,3 | 346                 | 91,3 | 200        | 57,8 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,38         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,068        | 0,078        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,14         | 0,8920         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,12         | 0,8920       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 23         | 53,5 | 51                  | 13,5 | 28         | 54,9 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,13         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,216        | 0,188        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,42         | 0,8911         | 0,9772                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,49         | 0,8916       |
|       |  | No    | 330      | 87,8 | 191        | 57,9 | 323                 | 85,2 | 193        | 59,8 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,26         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,094        | 0,057        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,10         | 0,6267         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,17         | 0,6270       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 56         | 51,9 | 99                  | 26,1 | 47         | 47,5 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,06         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,180        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,44         | 0,5305         | 0,3434                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,21         | 0,5302       |
|       |  | No    | 265      | 70,5 | 158        | 59,6 | 275                 | 72,6 | 174        | 63,3 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,21         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,119        | 0,046        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,08         | 0,3844         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,21         | 0,3840       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 8                   | 2,1  | 5          | 62,5 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16                     | 6,92         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,428        | 0,451        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,51                               | 2,05         | 0,9597         | 0,8904                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,97         | 0,9606       |
|       |  | No    | 362      | 96,3 | 207        | 57,2 | 366                 | 96,6 | 216        | 59,0 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,25         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,053        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,10         | 0,6161         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,17         | 0,6163       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 27         | 57,4 | 56                  | 14,8 | 36         | 64,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,66         | -0,068        | Algorithm converged. | -0,257        | 0,121        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,22         | 0,4828         | 0,5688                        | 1,12     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,53         | 0,4803       |
|       |  | No    | 326      | 86,7 | 187        | 57,4 | 318                 | 83,9 | 185        | 58,2 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,32         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,084        | 0,068        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,13         | 0,8343         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,16         | 0,8345       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 19         | 57,6 | 44                  | 11,6 | 26         | 59,1 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,35         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,238       | 0,207        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,43         | 0,8941         | 0,9850                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,50         | 0,8945       |
|          |   | No                   | 340      | 90,4 | 195        | 57,4 | 330                 | 87,1 | 195        | 59,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,27         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,092       | 0,057        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,10         | 0,6484         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,17         | 0,6486       |
| 48 Hours | All   | n/a                  | 374      | 99,5 | 280        | 74,9 | 373                 | 98,4 | 283        | 75,9 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,32         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,072       | 0,052        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,7499         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7501       |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 134        | 72,4 | 187                 | 49,3 | 144        | 77,0 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,25         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,134       | 0,042        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,06         | 0,3112         | 0,2597                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,20         | 0,3108       |
|          |   | Female               | 189      | 50,3 | 146        | 77,2 | 186                 | 49,1 | 139        | 74,7 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,84         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,112        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,16         | 0,5685         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,08         | 0,5687       |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 13         | 76,5 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 5,66         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,301       | 0,310        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,50         | 0,9768         | 0,6156                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,48         | 0,9772       |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 252      | 67,0 | 193        | 76,6 | 257                 | 67,8 | 205        | 79,8 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,26         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,104       | 0,040        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,05         | 0,3859         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,14         | 0,3856       |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 83       | 22,1 | 60         | 72,3 | 75                  | 19,8 | 53         | 70,7 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,16         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,125       | 0,157        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,25         | 0,8218         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,19         | 0,8220       |
|          |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 17         | 65,4 | 24                  | 6,3  | 12         | 50,0 | 1,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 5,89         | 0,154         | Algorithm converged. | -0,117       | 0,425        | 1,31          | Algorithm converged. | 0,80                               | 2,13         | 0,2814         |                               | 0,76     | Algorithm converged. | 0,47               | 1,25         | 0,2757       |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 183      | 48,7 | 136        | 74,3 | 191                 | 50,4 | 148        | 77,5 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,35         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,118       | 0,055        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,08         | 0,4744         | 0,4883                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,17         | 0,4740       |
|          |   | >= 15                | 191      | 50,8 | 144        | 75,4 | 182                 | 48,0 | 135        | 74,2 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,70         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,076       | 0,100        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,14         | 0,7869         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7870       |
|          | Geographic region                             | Asia                 | 154      | 41,0 | 121        | 78,6 | 144                 | 38,0 | 115        | 79,9 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,62         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,079        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,7838         | 0,9873                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,14         | 0,7844       |
|          |   | Rest of the world    | 220      | 58,5 | 159        | 72,3 | 229                 | 60,4 | 168        | 73,4 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,43         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,093       | 0,071        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,10         | 0,7954         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,14         | 0,7955       |
|          | Body weight                                   | < 80 kg              | 234      | 62,2 | 176        | 75,2 | 223                 | 58,8 | 169        | 75,8 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,49         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,085       | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8872         | 0,8594                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,12         | 0,8873       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 104        | 74,3  | 150                 | 39,6 | 114        | 76,0 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,55         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,117        | 0,082        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,12         | 0,7360         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,17         | 0,7360       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 20         | 74,1  | 34                  | 9,0  | 28         | 82,4 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 2,10         | -0,083        | Algorithm converged. | -0,292        | 0,126        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,18         | 0,4453         | 0,2848                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,46         | 0,4367       |
|       |  | A/H3                                     | 176      | 46,8 | 136        | 77,3  | 184                 | 48,5 | 135        | 73,4 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,00         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,128        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,19         | 0,3905         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,07         | 0,3915       |
|       |  | B  | 160      | 42,6 | 115        | 71,9  | 140                 | 36,9 | 110        | 78,6 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,19         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,164        | 0,030        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,04         | 0,1790         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,24         | 0,1822       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 2,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 14,61        | 0,152         | Algorithm converged. | -0,178        | 0,481        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,93         | 0,3761         |                               | 0,81     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,28         | 0,3988       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 203      | 54,0 | 156        | 76,8  | 218                 | 57,5 | 163        | 74,8 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,75         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,103        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,14         | 0,6188         | 0,2581                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,08         | 0,6197       |
|       |  | B  | 160      | 42,6 | 115        | 71,9  | 140                 | 36,9 | 110        | 78,6 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,19         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,164        | 0,030        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,04         | 0,1790         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,24         | 0,1822       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 2,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 14,61        | 0,152         | Algorithm converged. | -0,178        | 0,481        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,93         | 0,3761         |                               | 0,81     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,28         | 0,3988       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 173      | 46,0 | 133        | 76,9  | 150                 | 39,6 | 109        | 72,7 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,07         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,137        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,20         | 0,3872         | 0,1491                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,07         | 0,3845       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 200      | 53,2 | 146        | 73,0  | 223                 | 58,8 | 174        | 78,0 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,19         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,132        | 0,032        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,04         | 0,2326         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,19         | 0,2297       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 48         | 71,6  | 64                  | 16,9 | 45         | 70,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,27         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,142        | 0,169        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,27         | 0,8670         | 0,7538                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,22         | 0,8674       |
|       |  | No                                       | 307      | 81,6 | 232        | 75,6  | 309                 | 81,5 | 238        | 77,0 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,34         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,082        | 0,053        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,6717         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,11         | 0,6719       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 135      | 35,9 | 98         | 72,6  | 134                 | 35,4 | 102        | 76,1 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,44         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,140        | 0,069        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,10         | 0,5081         | 0,3763                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,21         | 0,5086       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 81         | 73,6  | 94                  | 24,8 | 73         | 77,7 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,53         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,158        | 0,078        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,11         | 0,5032         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,23         | 0,5065       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 82       | 21,8 | 68         | 82,9  | 103                 | 27,2 | 79         | 76,7 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 3,08         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,178        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,25         | 0,2907         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,07         | 0,2989       |

\* Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 33         | 70,2 | 42                  | 11,1 | 29         | 69,0 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,61         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,180        | 0,203        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,34         | 0,9051         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,29         | 0,9055       |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 71         | 78,9 | 99                  | 26,1 | 66         | 66,7 | 1,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 3,60         | 0,122         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,248        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,41         | 0,0602         | 0,0166                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,01         | 0,0609       |
|       |  | No   | 284      | 75,5 | 209        | 73,6 | 274                 | 72,3 | 217        | 79,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,08         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,126        | 0,014        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,02         | 0,1194         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,18         | 0,1196       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 75       | 19,9 | 53         | 70,7 | 68                  | 17,9 | 46         | 67,6 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,35         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,121        | 0,182        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,30         | 0,6969         | 0,5244                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,19         | 0,6970       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 24         | 70,6 | 31                  | 8,2  | 19         | 61,3 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 4,26         | 0,093         | Algorithm converged. | -0,137        | 0,323        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,64         | 0,4343         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,24         | 0,4324       |
|       |  | Other  | 265      | 70,5 | 203        | 76,6 | 274                 | 72,3 | 218        | 79,6 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,27         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,099        | 0,040        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,05         | 0,4072         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,14         | 0,4068       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 147      | 39,1 | 107        | 72,8 | 142                 | 37,5 | 116        | 81,7 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,05         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,185        | 0,007        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,01         | 0,0723         | 0,0460                        | 1,12     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,27         | 0,0720       |
|       |  | No   | 227      | 60,4 | 173        | 76,2 | 231                 | 60,9 | 167        | 72,3 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,87         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,17         | 0,3381         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3384       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 120      | 31,9 | 91         | 75,8 | 121                 | 31,9 | 92         | 76,0 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,79         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,110        | 0,106        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,15         | 0,9711         | 0,8588                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,16         | 0,9711       |
|       |  | No   | 254      | 67,6 | 189        | 74,4 | 252                 | 66,5 | 191        | 75,8 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,39         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,089        | 0,062        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,09         | 0,7188         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,13         | 0,7191       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 10         | 62,5 | 2,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 12,13        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,137        | 0,487        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,81                               | 2,02         | 0,2888         | 0,2438                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,50               | 1,23         | 0,2913       |
|       |  | No   | 359      | 95,5 | 268        | 74,7 | 357                 | 94,2 | 273        | 76,5 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,27         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,081        | 0,045        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,06         | 0,5713         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,11         | 0,5715       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 18       | 4,8  | 12         | 66,7 | 28                  | 7,4  | 21         | 75,0 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 2,45         | -0,083        | Algorithm converged. | -0,354        | 0,187        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,60                               | 1,31         | 0,5543         | 0,5828                        | 1,12     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,66         | 0,5446       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|---|--------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |   |        | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |   | No     | 356      | 94,7 | 268        | 75,3 | 345                | 91,0 | 262        | 75,9 | 0,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,36         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,070        | 0,057        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,08         | 0,8385         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,8386       |
|          | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 33         | 76,7 | 51                 | 13,5 | 39         | 76,5 | 1,02                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 2,65         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,169        | 0,174        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,80                              | 1,26         | 0,9751         | 0,8778                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,25         | 0,9752       |
|          |   | No     | 331      | 88,0 | 247        | 74,6 | 322                | 85,0 | 244        | 75,8 | 0,94                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,34         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,078        | 0,055        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,08         | 0,7328         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,11         | 0,7330       |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 109      | 29,0 | 77         | 70,6 | 99                 | 26,1 | 65         | 65,7 | 1,26                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,26         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,077        | 0,177        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,30         | 0,4428         | 0,2913                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,12         | 0,4415       |
|          |   | No     | 265      | 70,5 | 203        | 76,6 | 274                | 72,3 | 218        | 79,6 | 0,84                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,27         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,099        | 0,040        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                              | 1,05         | 0,4072         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,14         | 0,4068       |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 8                  | 2,1  | 4          | 50,0 | 2,67                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 18,16        | 0,227         | Algorithm converged. | -0,208        | 0,662        | 1,45          | Algorithm converged. | 0,67                              | 3,18         | 0,3475         | 0,2882                        | 0,69     | Algorithm converged. | 0,31               | 1,50         | 0,3237       |
|          |   | No     | 363      | 96,5 | 272        | 74,9 | 365                | 96,3 | 279        | 76,4 | 0,92                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,29         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,077        | 0,047        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,06         | 0,6356         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,11         | 0,6357       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 47       | 12,5 | 34         | 72,3 | 56                 | 14,8 | 43         | 76,8 | 0,79                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,93         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,214        | 0,125        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,75                              | 1,18         | 0,6082         | 0,6675                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,33         | 0,6067       |
|          |   | No     | 327      | 87,0 | 246        | 75,2 | 317                | 83,6 | 240        | 75,7 | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,40         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,071        | 0,062        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,09         | 0,8873         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,8874       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 26         | 78,8 | 44                 | 11,6 | 33         | 75,0 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 3,64         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,151        | 0,227        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,82                              | 1,34         | 0,6945         | 0,6061                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,22         | 0,6994       |
|          |   | No     | 341      | 90,7 | 254        | 74,5 | 329                | 86,8 | 250        | 76,0 | 0,92                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,31         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,050        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,07         | 0,6526         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,11         | 0,6530       |
| 60 Hours | All   | n/a    | 372      | 98,9 | 246        | 66,1 | 372                | 98,2 | 249        | 66,9 | 0,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,31         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,076        | 0,060        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,09         | 0,8157         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,12         | 0,8158       |
|          | Sex   | Male   | 185      | 49,2 | 118        | 63,8 | 186                | 49,1 | 131        | 70,4 | 0,74                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,14         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,162        | 0,029        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,78                              | 1,04         | 0,1744         | 0,0924                        | 1,10     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,27         | 0,1736       |
|          |   | Female | 187      | 49,7 | 128        | 68,4 | 186                | 49,1 | 118        | 63,4 | 1,25                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,92         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,146        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,25         | 0,3083         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,07         | 0,3081       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                   |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 9          | 69,2 | 17                 | 4,5  | 8          | 47,1 | 2,53                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 11,51        | 0,222         | Algorithm converged. | -0,124       | 0,567        | 1,47          | Algorithm converged. | 0,79                              | 2,74         | 0,2230         | 0,5984                        | 0,68     | Algorithm converged. | 0,37               | 1,26         | 0,2325       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 173        | 68,9 | 257                | 67,8 | 179        | 69,6 | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,41         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,087       | 0,073        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,88                              | 1,11         | 0,8594         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,13         | 0,8595       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 50         | 61,0 | 75                 | 19,8 | 48         | 64,0 | 0,88                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,68         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,182       | 0,121        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,75                              | 1,21         | 0,6956         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,34         | 0,6968       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 14         | 53,8 | 23                 | 6,1  | 14         | 60,9 | 0,75                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 2,34         | -0,070        | Algorithm converged. | -0,347       | 0,206        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,55                              | 1,43         | 0,6194         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,83         | 0,6236       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 182      | 48,4 | 121        | 66,5 | 191                | 50,4 | 132        | 69,1 | 0,89                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,37         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,121       | 0,069        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,84                              | 1,11         | 0,5878         | 0,5885                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,20         | 0,5878       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 125        | 65,8 | 181                | 47,8 | 117        | 64,6 | 1,05                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,61         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,108        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,88                              | 1,18         | 0,8165         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,14         | 0,8166       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 154      | 41,0 | 103        | 66,9 | 143                | 37,7 | 107        | 74,8 | 0,68                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,13         | -0,079        | Algorithm converged. | -0,182       | 0,023        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,77                              | 1,03         | 0,1327         | 0,1023                        | 1,12     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,29         | 0,1336       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 143        | 65,6 | 229                | 60,4 | 142        | 62,0 | 1,17                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,72         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,125        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,22         | 0,4301         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,09         | 0,4308       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 232      | 61,7 | 154        | 66,4 | 222                | 58,6 | 159        | 71,6 | 0,78                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,17         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,137       | 0,033        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82                              | 1,05         | 0,2276         | 0,1296                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,22         | 0,2281       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 92         | 65,7 | 150                | 39,6 | 90         | 60,0 | 1,28                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,06         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,168        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,31         | 0,3142         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,09         | 0,3153       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 18         | 66,7 | 34                 | 9,0  | 20         | 58,8 | 1,40                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 4,01         | 0,078         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,321        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,77                              | 1,67         | 0,5268         | 0,8147                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,30         | 0,5335       |
|       |  | A/H3                 | 176      | 46,8 | 113        | 64,2 | 184                | 48,5 | 124        | 67,4 | 0,87                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,34         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,130       | 0,066        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,82                              | 1,11         | 0,5246         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,22         | 0,5245       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 107        | 67,7 | 140                | 36,9 | 96         | 68,6 | 0,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,57         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,114       | 0,097        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85                              | 1,15         | 0,8750         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,18         | 0,8753       |
|       |  | Miscellaneous        | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 14                 | 3,7  | 9          | 64,3 | 1,48                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 8,27         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,279       | 0,448        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,66                              | 1,93         | 0,6497         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,51         | 0,6599       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 203      | 54,0 | 131        | 64,5 | 218                | 57,5 | 144        | 66,1 | 0,93                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,40         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,106       | 0,076        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                              | 1,12         | 0,7431         | 0,8743                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,18         | 0,7431       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 107        | 67,7  | 140                 | 36,9 | 96         | 68,6 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,57         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,114       | 0,097        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,15         | 0,8750         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,18         | 0,8753       |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 8          | 72,7  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 8,27         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,279       | 0,448        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,93         | 0,6497         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,51         | 0,6598       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 172      | 45,7 | 122        | 70,9  | 149                 | 39,3 | 101        | 67,8 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,87         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,133        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,21         | 0,5435         | 0,2635                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,11         | 0,5424       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 123        | 61,8  | 223                 | 58,8 | 148        | 66,4 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,22         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,137       | 0,046        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,08         | 0,3318         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,24         | 0,3300       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 40         | 59,7  | 64                  | 16,9 | 39         | 60,9 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,91         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,180       | 0,155        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,29         | 0,8850         | 0,9422                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,35         | 0,8855       |
|       |  | No   | 305      | 81,1 | 206        | 67,5  | 308                 | 81,3 | 210        | 68,2 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,36         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,080       | 0,068        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8651         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8652       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 91         | 68,4  | 133                 | 35,1 | 96         | 72,2 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,41         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,147       | 0,072        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,11         | 0,5027         | 0,9706                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,23         | 0,5031       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 73         | 66,4  | 94                  | 24,8 | 65         | 69,1 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,59         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,156       | 0,101        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,16         | 0,6708         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,26         | 0,6724       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 50         | 61,0  | 103                 | 27,2 | 64         | 62,1 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,73         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,193       | 0,130        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,23         | 0,8722         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,28         | 0,8723       |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 32         | 68,1  | 42                  | 11,1 | 24         | 57,1 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 3,80         | 0,109         | Algorithm converged. | -0,091       | 0,310        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,65         | 0,2936         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,16         | 0,2887       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 54         | 60,0  | 98                  | 25,9 | 62         | 63,3 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,57         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,172       | 0,106        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,19         | 0,6463         | 0,6949                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,32         | 0,6463       |
|       |  | No   | 282      | 75,0 | 192        | 68,1  | 274                 | 72,3 | 187        | 68,2 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,42         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,076        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9671         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9671       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 42         | 56,8  | 67                  | 17,7 | 41         | 61,2 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,63         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,207       | 0,118        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,22         | 0,5923         | 0,8316                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,42         | 0,5942       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 22         | 64,7  | 31                  | 8,2  | 21         | 67,7 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 2,45         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,260       | 0,200        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,35         | 0,7958         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,48         | 0,7977       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Other | 264      | 70,2 | 182        | 68,9 | 274                 | 72,3 | 187        | 68,2 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,49         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,085        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13         | 0,8629         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8630       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 99         | 67,8 | 142                 | 37,5 | 91         | 64,1 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,92         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,147        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,25         | 0,5056         | 0,3006                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,12         | 0,5056       |
|       |  | No    | 226      | 60,1 | 147        | 65,0 | 230                 | 60,7 | 158        | 68,7 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,25         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,123       | 0,050        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,08         | 0,4081         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,20         | 0,4080       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 75         | 63,0 | 121                 | 31,9 | 81         | 66,9 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,43         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,160       | 0,081        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,13         | 0,5253         | 0,5365                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,28         | 0,5256       |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 171        | 67,6 | 251                 | 66,2 | 168        | 66,9 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,49         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,075       | 0,089        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,14         | 0,8752         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,8753       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 10         | 66,7 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 6,69         | 0,104         | Algorithm converged. | -0,236       | 0,445        | 1,19          | Algorithm converged. | 0,68                               | 2,08         | 0,5528         | 0,5134                        | 0,84     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,48         | 0,5583       |
|       |  | No    | 357      | 94,9 | 236        | 66,1 | 356                 | 93,9 | 240        | 67,4 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,29         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,056        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,09         | 0,7106         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,13         | 0,7108       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 6          | 33,3 | 28                  | 7,4  | 21         | 75,0 | 0,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 0,61         | -0,417        | Algorithm converged. | -0,687       | -0,146       | 0,44          | Algorithm converged. | 0,22                               | 0,88         | 0,0208         | 0,0044                        | 2,25     | Algorithm converged. | 1,13               | 4,47         | 0,0056       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 240        | 67,8 | 344                 | 90,8 | 228        | 66,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,47         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,085        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,14         | 0,6699         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,08         | 0,6700       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 23         | 53,5 | 50                  | 13,2 | 34         | 68,0 | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,26         | -0,145        | Algorithm converged. | -0,342       | 0,052        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,10         | 0,1632         | 0,1479                        | 1,27     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,78         | 0,1542       |
|       |  | No    | 329      | 87,5 | 223        | 67,8 | 322                 | 85,0 | 215        | 66,8 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,45         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,082        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,7835         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,7836       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 64         | 59,3 | 98                  | 25,9 | 62         | 63,3 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,48         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,173       | 0,093        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,16         | 0,5552         | 0,5471                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,33         | 0,5567       |
|       |  | No    | 264      | 70,2 | 182        | 68,9 | 274                 | 72,3 | 187        | 68,2 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,49         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,072       | 0,085        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13         | 0,8629         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8630       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 4,39         | -0,114        | Algorithm converged. | -0,527        | 0,300        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,55         | 0,5913         | 0,6192                        | 1,18     | Algorithm converged. | 0,65               | 2,15         | 0,6086       |
|          |   | No                   | 361      | 96,0 | 239        | 66,2 | 364                 | 96,0 | 243        | 66,8 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,33         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,074        | 0,063        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8746         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,12         | 0,8747       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 32         | 68,1 | 56                  | 14,8 | 38         | 67,9 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,32         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,179        | 0,183        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,31         | 0,9803         | 0,9063                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,30         | 0,9804       |
|          |   | No                   | 325      | 86,4 | 214        | 65,8 | 316                 | 83,4 | 211        | 66,8 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,33         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,082        | 0,064        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,10         | 0,8041         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8043       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 22         | 66,7 | 44                  | 11,6 | 23         | 52,3 | 1,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 4,65         | 0,144         | Algorithm converged. | -0,074        | 0,362        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,85         | 0,1993         | 0,1513                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,14         | 0,2077       |
|          |   | No                   | 339      | 90,2 | 224        | 66,1 | 328                 | 86,5 | 226        | 68,9 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,22         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,099        | 0,043        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,07         | 0,4360         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,16         | 0,4365       |
| 72 Hours | All   | n/a                  | 372      | 98,9 | 301        | 80,9 | 372                 | 98,2 | 297        | 79,8 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,54         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7120         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7121       |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 147        | 79,5 | 186                 | 49,1 | 156        | 83,9 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,26         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,123        | 0,035        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,04         | 0,2732         | 0,0589                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,16         | 0,2728       |
|          |   | Female               | 187      | 49,7 | 154        | 82,4 | 186                 | 49,1 | 141        | 75,8 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,47         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,017        | 0,148        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,21         | 0,1215         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,02         | 0,1206       |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170        | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,9838                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 207        | 82,5 | 257                 | 67,8 | 208        | 80,9 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,74         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,083        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6543         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,6547       |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 63         | 76,8 | 75                  | 19,8 | 58         | 77,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 2,05         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,137        | 0,127        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,18         | 0,9401         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,19         | 0,9404       |
|          |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 19         | 73,1 | 23                  | 6,1  | 16         | 69,6 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 4,11         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,219        | 0,289        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,50         | 0,7869         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,36         | 0,7881       |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 182      | 48,4 | 149        | 81,9 | 191                 | 50,4 | 155        | 81,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,77         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,086        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,8586         | 0,8823                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,09         | 0,8588       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 152        | 80,0  | 181                 | 47,8 | 142        | 78,5 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,81         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,098        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,7137         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,09         | 0,7138       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 154      | 41,0 | 128        | 83,1  | 143                 | 37,7 | 122        | 85,3 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,59         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,105        | 0,061        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,08         | 0,6033         | 0,3701                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,13         | 0,6047       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 173        | 79,4  | 229                 | 60,4 | 175        | 76,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,86         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,106        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,15         | 0,4541         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,4550       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 232      | 61,7 | 188        | 81,0  | 222                 | 58,6 | 177        | 79,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,73         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,060        | 0,086        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7265         | 0,9213                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7266       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 113        | 80,7  | 150                 | 39,6 | 120        | 80,0 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,87         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,084        | 0,099        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13         | 0,8784         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8786       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 25         | 92,6  | 34                  | 9,0  | 26         | 76,5 | 3,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 19,90        | 0,161         | Algorithm converged. | -0,012        | 0,335        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,50         | 0,0809         | 0,2843                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,02         | 0,0938       |
|       |  | A/H3                | 176      | 46,8 | 139        | 79,0  | 184                 | 48,5 | 143        | 77,7 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,78         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,098        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,7717         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,10         | 0,7721       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 128        | 81,0  | 140                 | 36,9 | 115        | 82,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,67         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,099        | 0,077        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8015         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8021       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 13         | 92,9 | 0,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,42         | -0,110        | Algorithm converged. | -0,375        | 0,154        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,21         | 0,4298         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,55         | 0,4088       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 203      | 54,0 | 164        | 80,8  | 218                 | 57,5 | 169        | 77,5 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,96         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,110        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,15         | 0,4094         | 0,4961                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,4109       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 128        | 81,0  | 140                 | 36,9 | 115        | 82,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,67         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,099        | 0,077        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8015         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8021       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 13         | 92,9 | 0,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,42         | -0,110        | Algorithm converged. | -0,375        | 0,154        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,21         | 0,4298         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,55         | 0,4088       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 172      | 45,7 | 144        | 83,7  | 149                 | 39,3 | 118        | 79,2 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,38         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,040        | 0,131        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,17         | 0,3015         | 0,2773                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,05         | 0,2972       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 199      | 52,9 | 156        | 78,4  | 223                 | 58,8 | 179        | 80,3 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,43         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,096        | 0,059        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,08         | 0,6352         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,13         | 0,6346       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |          |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------|--------------|--------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                      | CMH Test |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   |          | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 59         | 88,1 | 64                  | 16,9 | 52         | 81,3 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 4,49         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,191        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,26         | 0,2834         | 0,3274                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,80     | 1,07         | 0,2806       |
|       |   | No   | 305      | 81,1 | 242        | 79,3 | 308                 | 81,3 | 245        | 79,5 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,46         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,066       | 0,062        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9509         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92     | 1,09         | 0,9509       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 111        | 83,5 | 133                 | 35,1 | 108        | 81,2 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,20         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,114        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,15         | 0,6298         | 0,4963                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87     | 1,09         | 0,6303       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 83         | 75,5 | 94                  | 24,8 | 76         | 80,9 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,43         | -0,054        | Algorithm converged. | -0,167       | 0,059        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,08         | 0,3506         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,93     | 1,24         | 0,3553       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 68         | 82,9 | 103                 | 27,2 | 82         | 79,6 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,63         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,146        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,20         | 0,5638         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,84     | 1,10         | 0,5684       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 39         | 83,0 | 42                  | 11,1 | 31         | 73,8 | 1,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 4,82         | 0,092         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,263        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,40         | 0,3009         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,71     | 1,11         | 0,2947       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 69         | 76,7 | 98                  | 25,9 | 76         | 77,6 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,88         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,129       | 0,111        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,16         | 0,8854         | 0,7260                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,87     | 1,18         | 0,8856       |
|       |   | No   | 282      | 75,0 | 232        | 82,3 | 274                 | 72,3 | 221        | 80,7 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,71         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,081        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6249         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91     | 1,06         | 0,6249       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 54         | 73,0 | 67                  | 17,7 | 52         | 77,6 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 1,68         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,189       | 0,096        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,14         | 0,5230         | 0,4508                        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,88     | 1,28         | 0,5257       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 28         | 82,4 | 31                  | 8,2  | 22         | 71,0 | 1,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 6,18         | 0,114         | Algorithm converged. | -0,091       | 0,319        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,53         | 0,2866         |                               | 0,86          | Algorithm converged. | 0,66     | 1,13         | 0,2803       |
|       |   | Other  | 264      | 70,2 | 219        | 83,0 | 274                 | 72,3 | 223        | 81,4 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,73         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6348         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91     | 1,06         | 0,6353       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 120        | 82,2 | 142                 | 37,5 | 117        | 82,4 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,81         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,090       | 0,086        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,11         | 0,9641         | 0,7256                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90     | 1,12         | 0,9641       |
|       |   | No   | 226      | 60,1 | 181        | 80,1 | 230                 | 60,7 | 180        | 78,3 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,76         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,093        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,12         | 0,6309         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89     | 1,07         | 0,6313       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 94         | 79,0 | 121                 | 31,9 | 95         | 78,5 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,91         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,099       | 0,108        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,15         | 0,9277         | 0,8958                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87     | 1,13         | 0,9279       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 207        | 81,8 | 251                 | 66,2 | 202        | 80,5 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,71         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,082        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7006         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,7008       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 10         | 62,5 | 2,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 12,13        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,137       | 0,487        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,81                               | 2,02         | 0,2888         | 0,2935                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,50               | 1,23         | 0,2913       |
|       |  | No    | 357      | 94,9 | 289        | 81,0 | 356                 | 93,9 | 287        | 80,6 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,48         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9098         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,9098       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 12         | 66,7 | 28                  | 7,4  | 26         | 92,9 | 0,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 0,88         | -0,262        | Algorithm converged. | -0,500       | -0,024       | 0,72          | Algorithm converged. | 0,51                               | 1,01         | 0,0579         | 0,0145                        | 1,39     | Algorithm converged. | 0,99               | 1,96         | 0,0237       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 289        | 81,6 | 344                 | 90,8 | 271        | 78,8 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,74         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,088        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3438         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3433       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 37         | 86,0 | 50                  | 13,2 | 44         | 88,0 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 2,83         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,157       | 0,118        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,15         | 0,7806         | 0,6270                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,20         | 0,7805       |
|       |  | No    | 329      | 87,5 | 264        | 80,2 | 322                 | 85,0 | 253        | 78,6 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,62         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,079        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,5981         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,5982       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 82         | 75,9 | 98                  | 25,9 | 74         | 75,5 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,94         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,113       | 0,121        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,17         | 0,9446         | 0,8782                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,16         | 0,9447       |
|       |  | No    | 264      | 70,2 | 219        | 83,0 | 274                 | 72,3 | 223        | 81,4 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,73         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6348         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6353       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 5          | 62,5 | 2,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 21,98        | 0,193         | Algorithm converged. | -0,212       | 0,599        | 1,31          | Algorithm converged. | 0,72                               | 2,40         | 0,3827         | 0,3666                        | 0,76     | Algorithm converged. | 0,42               | 1,40         | 0,3581       |
|       |  | No    | 361      | 96,0 | 292        | 80,9 | 364                 | 96,0 | 292        | 80,2 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,51         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,064        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,08         | 0,8206         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,8207       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 33         | 70,2 | 56                  | 14,8 | 48         | 85,7 | 0,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,04         | -0,155        | Algorithm converged. | -0,315       | 0,005        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,02         | 0,0686         | 0,0275                        | 1,22     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,51         | 0,0571       |
|       |  | No    | 325      | 86,4 | 268        | 82,5 | 316                 | 83,4 | 249        | 78,8 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 1,87         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,098        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2415         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2407       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 27         | 81,8 | 44                  | 11,6 | 31         | 70,5 | 1,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 5,65         | 0,114         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,302        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,49         | 0,2410         | 0,2550                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,11         | 0,2555       |
|          |   | No                   | 339      | 90,2 | 274        | 80,8 | 328                 | 86,5 | 266        | 81,1 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,45         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,062        | 0,057        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,07         | 0,9288         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9288       |
| 84 Hours | All   | n/a                  | 372      | 98,9 | 283        | 76,1 | 372                 | 98,2 | 255        | 68,5 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,06                     | 2,02         | 0,075         | Algorithm converged. | 0,011         | 0,139        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,21         | 0,0223         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,82               | 0,99         | 0,0219       |
|          | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 141        | 76,2 | 186                 | 49,1 | 133        | 71,5 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,03         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,136        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,20         | 0,3025         | 0,3651                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,06         | 0,3025       |
|          |   | Female               | 187      | 49,7 | 142        | 75,9 | 186                 | 49,1 | 122        | 65,6 | 1,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,05                     | 2,60         | 0,103         | Algorithm converged. | 0,012         | 0,195        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,32         | 0,0293         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,76               | 0,99         | 0,0283       |
|          | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 9          | 52,9 | 10,67                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,12                     | 101,34       | 0,394         | Algorithm converged. | 0,116         | 0,672        | 1,74          | Algorithm converged. | 1,08                               | 2,80         | 0,0218         | 0,2248                        | 0,57     | Algorithm converged. | 0,36               | 0,92         | 0,0219       |
|          |   | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 194        | 77,3 | 257                 | 67,8 | 183        | 71,2 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 2,05         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,015        | 0,137        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,20         | 0,1175         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,02         | 0,1174       |
|          |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 59         | 72,0 | 75                  | 19,8 | 49         | 65,3 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,68         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,079        | 0,211        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,36         | 0,3750         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,12         | 0,3729       |
|          |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 18         | 69,2 | 23                  | 6,1  | 14         | 60,9 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 4,71         | 0,084         | Algorithm converged. | -0,183        | 0,351        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,72         | 0,5442         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,58               | 1,33         | 0,5436       |
|          | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 182      | 48,4 | 144        | 79,1 | 191                 | 50,4 | 137        | 71,7 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 2,41         | 0,074         | Algorithm converged. | -0,013        | 0,161        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,24         | 0,0979         | 0,8514                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,02         | 0,0982       |
|          |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 139        | 73,2 | 181                 | 47,8 | 118        | 65,2 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 2,27         | 0,080         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,173        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,29         | 0,0990         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,02         | 0,0970       |
|          | Geographic region                             | Asia                 | 154      | 41,0 | 124        | 80,5 | 143                 | 37,7 | 111        | 77,6 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,09         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,064        | 0,122        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5407         | 0,2088                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,08         | 0,5400       |
|          |   | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 159        | 72,9 | 229                 | 60,4 | 144        | 62,9 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,06                     | 2,38         | 0,101         | Algorithm converged. | 0,015         | 0,187        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,32         | 0,0234         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,76               | 0,98         | 0,0231       |
|          | Body weight                                   | < 80 kg              | 232      | 61,7 | 174        | 75,0 | 222                 | 58,6 | 158        | 71,2 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,84         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,120        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,18         | 0,3589         | 0,1573                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3581       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 109        | 77,9  | 150                 | 39,6 | 97         | 64,7 | 1,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14                     | 3,23         | 0,132         | Algorithm converged. | 0,029         | 0,235        | 1,20          | Algorithm converged. | 1,04                               | 1,40         | 0,0137         |                               | 0,83     | Algorithm converged. | 0,72               | 0,96         | 0,0135       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdn                                  | 27       | 7,2  | 25         | 92,6  | 34                  | 9,0  | 21         | 61,8 | 7,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,57                     | 38,24        | 0,308         | Algorithm converged. | 0,117         | 0,499        | 1,50          | Algorithm converged. | 1,13                               | 1,99         | 0,0054         | 0,0455                        | 0,67     | Algorithm converged. | 0,50               | 0,89         | 0,0059       |
|       |  | A/H3                                     | 176      | 46,8 | 129        | 73,3  | 184                 | 48,5 | 128        | 69,6 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,90         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,131        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,20         | 0,4335         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,08         | 0,4344       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 119        | 75,3  | 140                 | 36,9 | 98         | 70,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,18         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,155        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,24         | 0,3070         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,07         | 0,3040       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 7,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 75,72        | 0,338         | Algorithm converged. | 0,028         | 0,648        | 1,59          | Algorithm converged. | 0,97                               | 2,60         | 0,0636         |                               | 0,63     | Algorithm converged. | 0,38               | 1,03         | 0,0674       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 203      | 54,0 | 154        | 75,9  | 218                 | 57,5 | 149        | 68,3 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 2,24         | 0,075         | Algorithm converged. | -0,010        | 0,160        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,25         | 0,0861         | 0,2779                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,01         | 0,0867       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 119        | 75,3  | 140                 | 36,9 | 98         | 70,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,18         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,155        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,24         | 0,3070         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,07         | 0,3040       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 7,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 75,72        | 0,338         | Algorithm converged. | 0,028         | 0,648        | 1,59          | Algorithm converged. | 0,97                               | 2,60         | 0,0636         |                               | 0,63     | Algorithm converged. | 0,38               | 1,03         | 0,0674       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 172      | 45,7 | 137        | 79,7  | 149                 | 39,3 | 105        | 70,5 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 2,74         | 0,092         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,187        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,29         | 0,0617         | 0,6411                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,01         | 0,0572       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 145        | 72,9  | 223                 | 58,8 | 150        | 67,3 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 1,99         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,143        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,23         | 0,2091         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,05         | 0,2111       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 55         | 82,1  | 64                  | 16,9 | 41         | 64,1 | 2,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,15                     | 5,76         | 0,180         | Algorithm converged. | 0,031         | 0,329        | 1,28          | Algorithm converged. | 1,03                               | 1,59         | 0,0237         | 0,1377                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,63               | 0,97         | 0,0202       |
|       |  | No                                       | 305      | 81,1 | 228        | 74,8  | 308                 | 81,3 | 214        | 69,5 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 1,85         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,018        | 0,124        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,19         | 0,1461         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,03         | 0,1458       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 100        | 75,2  | 133                 | 35,1 | 94         | 70,7 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,16         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,152        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,23         | 0,4084         | 0,8629                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,09         | 0,4086       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 87         | 79,1  | 94                  | 24,8 | 67         | 71,3 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,89         | 0,078         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,197        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,30         | 0,2034         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,06         | 0,1970       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 82       | 21,8 | 57         | 69,5  | 103                 | 27,2 | 69         | 67,0 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,10         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,110        | 0,160        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,26         | 0,7135         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,17         | 0,7154       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 39         | 83,0 | 42                 | 11,1 | 25         | 59,5 | 3,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,25                     | 8,82         | 0,235         | Algorithm converged. | 0,051         | 0,418        | 1,39          | Algorithm converged. | 1,05                              | 1,85         | 0,0205         |                               |          | 0,72                 | Algorithm converged. | 0,54         | 0,95         | 0,0145        |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 68         | 75,6 | 98                 | 25,9 | 69         | 70,4 | 1,30                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,48         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,178        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,28         | 0,4268         | 0,6602                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,78                 | 1,11         | 0,4290       |               |
|       |  | No   | 282      | 75,0 | 215        | 76,2 | 274                | 72,3 | 186        | 67,9 | 1,52                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,04                     | 2,21         | 0,084         | Algorithm converged. | 0,009         | 0,158        | 1,12          | Algorithm converged. | 1,01                              | 1,25         | 0,0291         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,80                 | 0,99         | 0,0281       |               |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 55         | 74,3 | 67                 | 17,7 | 43         | 64,2 | 1,62                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 3,33         | 0,101         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,253        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,45         | 0,1980         | 0,8030                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,69                 | 1,08         | 0,1929       |               |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 22         | 64,7 | 31                 | 8,2  | 20         | 64,5 | 1,01                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,79         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,231        | 0,235        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,70                              | 1,44         | 0,9873         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,70                 | 1,43         | 0,9873       |               |
|       |  | Other  | 264      | 70,2 | 206        | 78,0 | 274                | 72,3 | 192        | 70,1 | 1,52                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 2,24         | 0,080         | Algorithm converged. | 0,006         | 0,153        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,01                              | 1,23         | 0,0358         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,81                 | 0,99         | 0,0356       |               |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 117        | 80,1 | 142                | 37,5 | 99         | 69,7 | 1,75                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 3,01         | 0,104         | Algorithm converged. | 0,005         | 0,204        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,00                              | 1,32         | 0,0434         | 0,5150                        | 0,87     | Algorithm converged. | 0,76                 | 1,00         | 0,0416       |               |
|       |  | No   | 226      | 60,1 | 166        | 73,5 | 230                | 60,7 | 156        | 67,8 | 1,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 1,97         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,140        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,22         | 0,1879         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82                 | 1,04         | 0,1878       |               |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 90         | 75,6 | 121                | 31,9 | 78         | 64,5 | 1,71                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 3,00         | 0,112         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,227        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,99                              | 1,39         | 0,0608         | 0,4189                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,72                 | 1,01         | 0,0596       |               |
|       |  | No   | 253      | 67,3 | 193        | 76,3 | 251                | 66,2 | 177        | 70,5 | 1,34                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,00         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,019        | 0,135        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,20         | 0,1440         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83                 | 1,03         | 0,1433       |               |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 10         | 66,7 | 16                 | 4,2  | 10         | 62,5 | 1,20                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 5,25         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,295        | 0,378        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,63                              | 1,80         | 0,8084         | 0,8799                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,56                 | 1,58         | 0,8116       |               |
|       |  | No   | 357      | 94,9 | 273        | 76,5 | 356                | 93,9 | 245        | 68,8 | 1,47                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,06                     | 2,05         | 0,077         | Algorithm converged. | 0,011         | 0,142        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,01                              | 1,22         | 0,0225         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,82                 | 0,99         | 0,0220       |               |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 18       | 4,8  | 10         | 55,6 | 28                 | 7,4  | 22         | 78,6 | 0,34                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 1,25         | -0,230        | Algorithm converged. | -0,505        | 0,045        | 0,71          | Algorithm converged. | 0,45                              | 1,12         | 0,1365         | 0,0254                        | 1,41     | Algorithm converged. | 0,90                 | 2,23         | 0,1015       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit    | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|----------|---|--------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|          |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|          |   |        | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|          |   | No     | 354      | 94,1 | 273        | 77,1 | 344                | 90,8 | 233        | 67,7 | 1,61                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,15                     | 2,25         | 0,094         | Algorithm converged. | 0,028         | 0,160        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,04                              | 1,25         | 0,0059         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,80               | 0,96         | 0,0055       |
|          | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 34         | 79,1 | 50                 | 13,2 | 31         | 62,0 | 2,32                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 5,87         | 0,171         | Algorithm converged. | -0,011        | 0,352        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,66         | 0,0731         | 0,2649                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,02         | 0,0752       |
|          |   | No     | 329      | 87,5 | 249        | 75,7 | 322                | 85,0 | 224        | 69,6 | 1,36                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 1,92         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,007        | 0,130        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,99                              | 1,20         | 0,0811         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,01         | 0,0801       |
|          | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 108      | 28,7 | 77         | 71,3 | 98                 | 25,9 | 63         | 64,3 | 1,38                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,48         | 0,070         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,198        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,34         | 0,2856         | 0,9705                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,09         | 0,2827       |
|          |   | No     | 264      | 70,2 | 206        | 78,0 | 274                | 72,3 | 192        | 70,1 | 1,52                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 2,24         | 0,080         | Algorithm converged. | 0,006         | 0,153        | 1,11          | Algorithm converged. | 1,01                              | 1,23         | 0,0358         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,81               | 0,99         | 0,0356       |
|          | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 6          | 54,5 | 8                  | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,17                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,91         | -0,330        | Algorithm converged. | -0,703        | 0,043        | 0,62          | Algorithm converged. | 0,34                              | 1,14         | 0,1224         | 0,0554                        | 1,60     | Algorithm converged. | 0,88               | 2,92         | 0,1375       |
|          |   | No     | 361      | 96,0 | 277        | 76,7 | 364                | 96,0 | 248        | 68,1 | 1,54                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,11                     | 2,14         | 0,086         | Algorithm converged. | 0,021         | 0,151        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,03                              | 1,23         | 0,0099         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,81               | 0,97         | 0,0096       |
|          | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 47       | 12,5 | 37         | 78,7 | 56                 | 14,8 | 43         | 76,8 | 1,12                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,85         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,142        | 0,180        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,83                              | 1,26         | 0,8134         | 0,4131                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,20         | 0,8149       |
|          |   | No     | 325      | 86,4 | 246        | 75,7 | 316                | 83,4 | 212        | 67,1 | 1,53                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,08                     | 2,16         | 0,086         | Algorithm converged. | 0,016         | 0,156        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,02                              | 1,25         | 0,0167         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,80               | 0,98         | 0,0160       |
|          | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                 | 11,6 | 27         | 61,4 | 1,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 5,35         | 0,144         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,349        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,67         | 0,1738         | 0,4588                        | 0,81     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,10         | 0,1848       |
|          |   | No     | 339      | 90,2 | 258        | 76,1 | 328                | 86,5 | 228        | 69,5 | 1,40                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 1,97         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,001        | 0,133        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                              | 1,20         | 0,0568         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,00         | 0,0557       |
| 96 Hours | All   | n/a    | 372      | 98,9 | 303        | 81,5 | 372                | 98,2 | 299        | 80,4 | 1,07                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,55         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,067        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,09         | 0,7091         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7092       |
|          | Sex   | Male   | 185      | 49,2 | 147        | 79,5 | 186                | 49,1 | 151        | 81,2 | 0,90                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,50         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,098        | 0,064        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                              | 1,08         | 0,6764         | 0,3346                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,13         | 0,6767       |
|          |   | Female | 187      | 49,7 | 156        | 83,4 | 186                | 49,1 | 148        | 79,6 | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,18         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,040        | 0,117        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,16         | 0,3388         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,05         | 0,3386       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,04         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,285       | 0,213        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,28         | 0,7768         | 0,5705                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,39         | 0,7763       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 251      | 66,8 | 203        | 80,9 | 257                 | 67,8 | 210        | 81,7 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,48         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,059        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8092         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,8094       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 69         | 84,1 | 75                  | 19,8 | 60         | 80,0 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 3,01         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,162        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,22         | 0,5007         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,10         | 0,4992       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 20         | 76,9 | 23                  | 6,1  | 14         | 60,9 | 2,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 7,39         | 0,161         | Algorithm converged. | -0,096       | 0,417        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,87         | 0,2388         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,17         | 0,2285       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 182      | 48,4 | 150        | 82,4 | 191                 | 50,4 | 156        | 81,7 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,79         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,085        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,8519         | 0,8883                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,09         | 0,8521       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 153        | 80,5 | 181                 | 47,8 | 143        | 79,0 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,82         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,097        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,7157         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,09         | 0,7158       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 154      | 41,0 | 133        | 86,4 | 143                 | 37,7 | 122        | 85,3 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,09         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,069       | 0,090        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,7958         | 0,9615                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7958       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 170        | 78,0 | 229                 | 60,4 | 177        | 77,3 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,62         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,070       | 0,084        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,8612         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,09         | 0,8614       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 232      | 61,7 | 188        | 81,0 | 222                 | 58,6 | 182        | 82,0 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,51         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,081       | 0,062        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,7949         | 0,3900                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7952       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 115        | 82,1 | 150                 | 39,6 | 117        | 78,0 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,32         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,133        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,18         | 0,3771         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,07         | 0,3789       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 23         | 85,2 | 34                  | 9,0  | 28         | 82,4 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 4,90         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,157       | 0,214        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,29         | 0,7645         | 0,5825                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,21         | 0,7685       |
|       |  | A/H3                 | 176      | 46,8 | 142        | 80,7 | 184                 | 48,5 | 142        | 77,2 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,05         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,16         | 0,4145         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,4156       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 128        | 81,0 | 140                 | 36,9 | 118        | 84,3 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,46         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,119       | 0,053        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,07         | 0,4554         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,15         | 0,4582       |
|       |  | Miscellaneous        | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 14                  | 3,7  | 11         | 78,6 | 2,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 30,66        | 0,123         | Algorithm converged. | -0,151       | 0,397        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,61         | 0,3882         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,20         | 0,4131       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 203      | 54,0 | 165        | 81,3 | 218                 | 57,5 | 170        | 78,0 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,97         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,110        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,15         | 0,4006         | 0,3840                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,4020       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 128        | 81,0  | 140                 | 36,9 | 118        | 84,3 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,46         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,119        | 0,053        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,07         | 0,4554         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,15         | 0,4582       |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 11         | 78,6 | 2,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 30,66        | 0,123         | Algorithm converged. | -0,151        | 0,397        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,61         | 0,3882         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,20         | 0,4131       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 172      | 45,7 | 139        | 80,8  | 149                 | 39,3 | 117        | 78,5 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,99         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,111        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,15         | 0,6121         | 0,7303                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6111       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 163        | 81,9  | 223                 | 58,8 | 182        | 81,6 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,67         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,071        | 0,077        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,10         | 0,9375         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,09         | 0,9376       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 52         | 77,6  | 64                  | 16,9 | 48         | 75,0 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,59         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,120        | 0,172        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,25         | 0,7256         | 0,8151                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,17         | 0,7261       |
|       |  | No   | 305      | 81,1 | 251        | 82,3  | 308                 | 81,3 | 251        | 81,5 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,59         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,069        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7966         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,7968       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 105        | 78,9  | 133                 | 35,1 | 106        | 79,7 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,73         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,105        | 0,090        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,12         | 0,8797         | 0,8723                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,14         | 0,8799       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 93         | 84,5  | 94                  | 24,8 | 79         | 84,0 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,21         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,095        | 0,105        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9217         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,9218       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 82       | 21,8 | 64         | 78,0  | 103                 | 27,2 | 84         | 81,6 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,66         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,152        | 0,082        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,11         | 0,5581         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,21         | 0,5549       |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 41         | 87,2  | 42                  | 11,1 | 30         | 71,4 | 2,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 8,11         | 0,158         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,325        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,52         | 0,0754         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,02         | 0,0654       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 68         | 75,6  | 98                  | 25,9 | 77         | 78,6 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,67         | -0,030        | Algorithm converged. | -0,151        | 0,090        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,12         | 0,6241         | 0,4490                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,22         | 0,6238       |
|       |  | No   | 282      | 75,0 | 235        | 83,3  | 274                 | 72,3 | 222        | 81,0 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,81         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4769         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4767       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 58         | 78,4  | 67                  | 17,7 | 51         | 76,1 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,50         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,116        | 0,161        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,23         | 0,7498         | 0,1804                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,16         | 0,7500       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 31         | 91,2  | 31                  | 8,2  | 23         | 74,2 | 3,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 15,05        | 0,170         | Algorithm converged. | -0,011        | 0,351        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,55         | 0,0822         |                               | 0,81     | Algorithm converged. | 0,64               | 1,03         | 0,0703       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Other | 264      | 70,2 | 214        | 81,1 | 274                 | 72,3 | 225        | 82,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,44         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,055        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,7521         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7522       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 119        | 81,5 | 142                 | 37,5 | 118        | 83,1 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,64         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,104       | 0,072        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,09         | 0,7234         | 0,4585                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,13         | 0,7240       |
|       |  | No    | 226      | 60,1 | 184        | 81,4 | 230                 | 60,7 | 181        | 78,7 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,88         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,100        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,13         | 0,4674         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,06         | 0,4679       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 89         | 74,8 | 121                 | 31,9 | 98         | 81,0 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,29         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,167       | 0,043        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,06         | 0,2488         | 0,0937                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,24         | 0,2478       |
|       |  | No    | 253      | 67,3 | 214        | 84,6 | 251                 | 66,2 | 201        | 80,1 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,16         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,112        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,1858         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,1852       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 10         | 62,5 | 2,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 12,13        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,137       | 0,487        | 1,28          | Algorithm converged. | 0,81                               | 2,02         | 0,2888         | 0,2932                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,50               | 1,23         | 0,2913       |
|       |  | No    | 357      | 94,9 | 291        | 81,5 | 356                 | 93,9 | 289        | 81,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,49         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,08         | 0,9092         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,9092       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 18       | 4,8  | 12         | 66,7 | 28                  | 7,4  | 23         | 82,1 | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 1,72         | -0,155        | Algorithm converged. | -0,415       | 0,105        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,17         | 0,2682         | 0,1921                        | 1,23     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,78         | 0,2349       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 291        | 82,2 | 344                 | 90,8 | 276        | 80,2 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,66         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5054         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5053       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 35         | 81,4 | 50                  | 13,2 | 38         | 76,0 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 3,78         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,112       | 0,220        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,32         | 0,5248         | 0,5784                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,15         | 0,5300       |
|       |  | No    | 329      | 87,5 | 268        | 81,5 | 322                 | 85,0 | 261        | 81,1 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,52         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,064        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,8952         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,8953       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 89         | 82,4 | 98                  | 25,9 | 74         | 75,5 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,99         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,180        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,26         | 0,2293         | 0,2252                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,06         | 0,2249       |
|       |  | No    | 264      | 70,2 | 214        | 81,1 | 274                 | 72,3 | 225        | 82,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,44         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,055        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,7521         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7522       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,55         | -0,148        | Algorithm converged. | -0,497        | 0,201        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,53                               | 1,30         | 0,4172         | 0,3875                        | 1,20     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,88         | 0,4478       |
|           |   | No                   | 361      | 96,0 | 295        | 81,7 | 364                 | 96,0 | 292        | 80,2 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,60         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,6075         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,6078       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 40         | 85,1 | 56                  | 14,8 | 43         | 76,8 | 1,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 4,77         | 0,083         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,233        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,34         | 0,2814         | 0,3134                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,09         | 0,2900       |
|           |   | No                   | 325      | 86,4 | 263        | 80,9 | 316                 | 83,4 | 256        | 81,0 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,47         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,062        | 0,060        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9770         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9770       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 26         | 78,8 | 44                  | 11,6 | 34         | 77,3 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 3,26         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,171        | 0,202        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,29         | 0,8734         | 0,9493                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,25         | 0,8748       |
|           |   | No                   | 339      | 90,2 | 277        | 81,7 | 328                 | 86,5 | 265        | 80,8 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,57         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7614         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7614       |
| 108 Hours | All   | n/a                  | 371      | 98,7 | 290        | 78,2 | 369                 | 97,4 | 274        | 74,3 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 1,74         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,100        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2120         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2117       |
|           | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 147        | 79,5 | 184                 | 48,5 | 144        | 78,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,77         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,071        | 0,095        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,7780         | 0,3647                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,09         | 0,7783       |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 143        | 76,9 | 185                 | 48,8 | 130        | 70,3 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,24         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,156        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,24         | 0,1501         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,03         | 0,1492       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 13         | 76,5 | 3,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 37,84        | 0,158         | Algorithm converged. | -0,090        | 0,407        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,64         | 0,2293         | 0,7021                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,13         | 0,2568       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 207        | 82,8 | 255                 | 67,3 | 197        | 77,3 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 2,20         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,125        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,17         | 0,1198         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,02         | 0,1197       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 54         | 65,9 | 75                  | 19,8 | 51         | 68,0 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,77         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,169        | 0,126        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,21         | 0,7751         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,29         | 0,7760       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 17         | 65,4 | 22                  | 5,8  | 13         | 59,1 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 4,22         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,212        | 0,338        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,73         | 0,6566         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,58               | 1,41         | 0,6570       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 181      | 48,1 | 147        | 81,2 | 189                 | 49,9 | 134        | 70,9 | 1,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,09                     | 2,89         | 0,103         | Algorithm converged. | 0,017         | 0,189        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,29         | 0,0207         | 0,0399                        | 0,87     | Algorithm converged. | 0,78               | 0,98         | 0,0205       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 143        | 75,3  | 180                 | 47,5 | 140        | 77,8 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,41         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,111        | 0,061        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,08         | 0,5683         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,16         | 0,5691       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 153      | 40,7 | 124        | 81,0  | 141                 | 37,2 | 109        | 77,3 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,21         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,130        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,18         | 0,4316         | 0,9646                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,07         | 0,4302       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 166        | 76,1  | 228                 | 60,2 | 165        | 72,4 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,87         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,17         | 0,3616         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3624       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 231      | 61,4 | 173        | 74,9  | 219                 | 57,8 | 159        | 72,6 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,71         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,058        | 0,104        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,15         | 0,5817         | 0,4970                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,08         | 0,5815       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 117        | 83,6  | 150                 | 39,6 | 115        | 76,7 | 1,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,78         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,160        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,22         | 0,1411         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1425       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 23         | 85,2  | 34                  | 9,0  | 22         | 64,7 | 3,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 11,21        | 0,205         | Algorithm converged. | -0,004        | 0,414        | 1,32          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,77         | 0,0667         | 0,2118                        | 0,76     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,02         | 0,0733       |
|       |  | A/H3                | 175      | 46,5 | 135        | 77,1  | 181                 | 47,8 | 132        | 72,9 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,03         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,132        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,19         | 0,3585         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,07         | 0,3592       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 122        | 77,2  | 140                 | 36,9 | 110        | 78,6 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,60         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,108        | 0,081        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,11         | 0,7780         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,15         | 0,7788       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 10         | 71,4 | 4,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 42,36        | 0,195         | Algorithm converged. | -0,097        | 0,486        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,86         | 0,2140         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,15         | 0,2363       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 202      | 53,7 | 158        | 78,2  | 215                 | 56,7 | 154        | 71,6 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 2,22         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,017        | 0,149        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,22         | 0,1210         | 0,2681                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,02         | 0,1217       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 122        | 77,2  | 140                 | 36,9 | 110        | 78,6 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,60         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,108        | 0,081        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,11         | 0,7780         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,15         | 0,7788       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 10         | 71,4 | 4,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 42,36        | 0,195         | Algorithm converged. | -0,097        | 0,486        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,86         | 0,2140         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,15         | 0,2363       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 171      | 45,5 | 141        | 82,5  | 148                 | 39,1 | 116        | 78,4 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,26         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,128        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,17         | 0,3630         | 0,8902                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3594       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 199      | 52,9 | 148        | 74,4  | 221                 | 58,3 | 158        | 71,5 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,78         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,114        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,17         | 0,5068         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,08         | 0,5082       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 51         | 76,1 | 64                  | 16,9 | 46         | 71,9 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,73         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,108       | 0,193        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,30         | 0,5808         | 0,9508                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,16         | 0,5811       |
|       |   | No   | 304      | 80,9 | 239        | 78,6 | 305                 | 80,5 | 228        | 74,8 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 1,81         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,106        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,15         | 0,2600         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,04         | 0,2599       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 111        | 83,5 | 131                 | 34,6 | 100        | 76,3 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,88         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,168        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,23         | 0,1509         | 0,3511                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,03         | 0,1494       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 84         | 76,4 | 94                  | 24,8 | 72         | 76,6 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,89         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,119       | 0,114        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,16         | 0,9689         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,17         | 0,9690       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 55         | 67,9 | 102                 | 26,9 | 74         | 72,5 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,51         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,180       | 0,087        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,13         | 0,4980         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,29         | 0,4947       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 40         | 85,1 | 42                  | 11,1 | 28         | 66,7 | 2,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 7,99         | 0,184         | Algorithm converged. | 0,009        | 0,360        | 1,28          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,63         | 0,0508         |                               | 0,78     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,00         | 0,0420       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 71         | 78,9 | 96                  | 25,3 | 69         | 71,9 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,87         | 0,070         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,193        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,29         | 0,2674         | 0,5607                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,07         | 0,2692       |
|       |   | No   | 281      | 74,7 | 219        | 77,9 | 273                 | 72,0 | 205        | 75,1 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,74         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,099        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,14         | 0,4303         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,06         | 0,4301       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 50         | 67,6 | 66                  | 17,4 | 41         | 62,1 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 2,55         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,104       | 0,213        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,39         | 0,5027         | 0,3364                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,18         | 0,5016       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 21         | 61,8 | 31                  | 8,2  | 23         | 74,2 | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 1,62         | -0,124        | Algorithm converged. | -0,349       | 0,100        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,17         | 0,2852         |                               | 1,20     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,68         | 0,2883       |
|       |   | Other  | 263      | 69,9 | 219        | 83,3 | 272                 | 71,8 | 210        | 77,2 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,26         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,007       | 0,128        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,17         | 0,0787         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0788       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 117        | 80,1 | 141                 | 37,2 | 111        | 78,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,93         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,108        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,15         | 0,7672         | 0,5020                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7674       |
|       |   | No   | 225      | 59,8 | 173        | 76,9 | 228                 | 60,2 | 163        | 71,5 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,02         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,134        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,20         | 0,1900         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,04         | 0,1899       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 95         | 79,8 | 121                 | 31,9 | 85         | 70,2 | 1,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 3,04         | 0,096         | Algorithm converged. | -0,013       | 0,205        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,32         | 0,0881         | 0,2069                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,02         | 0,0871       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 252      | 67,0 | 195        | 77,4 | 248                 | 65,4 | 189        | 76,2  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,62         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,086        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,12         | 0,7565         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,7566       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 16                  | 4,2  | 7          | 43,8  | 8,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,40                     | 49,88        | 0,429         | Algorithm converged. | 0,131        | 0,727        | 1,98          | Algorithm converged. | 1,10                               | 3,57         | 0,0232         | 0,0147                        | 0,50     | Algorithm converged. | 0,28               | 0,91         | 0,0141       |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 277        | 77,8 | 353                 | 93,1 | 267        | 75,6  | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 1,60         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,040       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,4941         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4942       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,5  | 11         | 64,7 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3  | 0,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 1,04         | -0,246        | Algorithm converged. | -0,500       | 0,009        | 0,72          | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,05         | 0,0913         | 0,0173                        | 1,38     | Algorithm converged. | 0,95               | 2,01         | 0,0481       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 279        | 78,8 | 341                 | 90,0 | 249        | 73,0  | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,97                     | 1,95         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,006       | 0,121        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,17         | 0,0753         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0742       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 35         | 81,4 | 49                  | 12,9 | 31         | 63,3  | 2,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,97                     | 6,65         | 0,181         | Algorithm converged. | 0,003        | 0,359        | 1,29          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,66         | 0,0544         | 0,0928                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,00         | 0,0553       |
|       |  | No    | 328      | 87,2 | 255        | 77,7 | 320                 | 84,4 | 243        | 75,9  | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 1,59         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,083        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,5860         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5860       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 71         | 65,7 | 97                  | 25,6 | 64         | 66,0  | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55                     | 1,76         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,132       | 0,128        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,21         | 0,9713         | 0,4709                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,22         | 0,9714       |
|       |  | No    | 263      | 69,9 | 219        | 83,3 | 272                 | 71,8 | 210        | 77,2  | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,96                     | 2,26         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,007       | 0,128        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,17         | 0,0787         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0788       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               |                      |                                    |              |                | NE                            |          | * questionable.      |                    |              | 0,1172       |
|       |  | No    | 360      | 95,7 | 282        | 78,3 | 361                 | 95,3 | 266        | 73,7  | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,92                     | 1,82         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,109        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,15         | 0,1445         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,02         | 0,1441       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |   |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|---|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk                                       |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |   |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 36         | 76,6  | 54                  | 14,2 | 42         | 77,8 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 2,37         | -0,012        | Algorithm converged.  | -0,176       | 0,152        | 0,98          | Algorithm converged.                                | 0,80                               | 1,22         | 0,8878         | 0,5065        | 1,02                          | Algorithm converged.                                | 0,82               | 1,26         | 0,8882       |
|           |   | No                   | 324      | 86,2 | 254        | 78,4  | 315                 | 83,1 | 232        | 73,7 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,90                     | 1,87         | 0,047         | Algorithm converged.  | -0,019       | 0,114        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,16         | 0,1613         |               | 0,94                          | Algorithm converged.                                | 0,86               | 1,03         | 0,1603       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 25         | 75,8  | 44                  | 11,6 | 33         | 75,0 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 2,97         | 0,008         | Algorithm converged.  | -0,187       | 0,202        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,78                               | 1,31         | 0,9390         | 0,7403        | 0,99                          | Algorithm converged.                                | 0,77               | 1,28         | 0,9396       |
|           |   | No                   | 338      | 89,9 | 265        | 78,4  | 325                 | 85,8 | 241        | 74,2 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88                     | 1,81         | 0,042         | Algorithm converged.  | -0,022       | 0,107        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,15         | 0,1997         |               | 0,95                          | Algorithm converged.                                | 0,87               | 1,03         | 0,1986       |
| 120 Hours | All   | n/a                  | 371      | 98,7 | 322        | 86,8  | 368                 | 97,1 | 294        | 79,9 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,12                     | 2,45         | 0,069         | Algorithm converged.  | 0,015        | 0,123        | 1,09          | Algorithm converged.                                | 1,02                               | 1,16         | 0,0123         |               | 0,92                          | Algorithm converged.                                | 0,86               | 0,98         | 0,0118       |
|           | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 160        | 86,5  | 184                 | 48,5 | 147        | 79,9 | 1,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,93                     | 2,80         | 0,066         | Algorithm converged.  | -0,010       | 0,142        | 1,08          | Algorithm converged.                                | 0,99                               | 1,19         | 0,0917         | 0,9154        | 0,92                          | Algorithm converged.                                | 0,84               | 1,01         | 0,0907       |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 162        | 87,1  | 184                 | 48,5 | 147        | 79,9 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,97                     | 2,97         | 0,072         | Algorithm converged.  | -0,003       | 0,147        | 1,09          | Algorithm converged.                                | 1,00                               | 1,19         | 0,0634         |               | 0,92                          | Algorithm converged.                                | 0,84               | 1,00         | 0,0622       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 13         | 100,0 | 17                  | 4,5  | 13         | 76,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                | NE            | *                             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,0647       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 218        | 87,2  | 255                 | 67,3 | 206        | 80,8 | 1,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,00                     | 2,63         | 0,064         | Algorithm converged.  | 0,000        | 0,128        | 1,08          | Algorithm converged.                                | 1,00                               | 1,17         | 0,0500         |               | 0,93                          | Algorithm converged.                                | 0,86               | 1,00         | 0,0497       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 69         | 84,1  | 74                  | 19,5 | 59         | 79,7 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 3,06         | 0,044         | Algorithm converged.  | -0,077       | 0,165        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,91                               | 1,22         | 0,4764         |               | 0,95                          | Algorithm converged.                                | 0,82               | 1,10         | 0,4743       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 22         | 84,6  | 22                  | 5,8  | 16         | 72,7 | 2,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 8,53         | 0,119         | Algorithm converged.  | -0,113       | 0,351        | 1,16          | Algorithm converged.                                | 0,86                               | 1,58         | 0,3288         |               | 0,86                          | Algorithm converged.                                | 0,63               | 1,16         | 0,3173       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 181      | 48,1 | 160        | 88,4  | 188                 | 49,6 | 150        | 79,8 | 1,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,08                     | 3,44         | 0,086         | Algorithm converged.  | 0,012        | 0,160        | 1,11          | Algorithm converged.                                | 1,01                               | 1,21         | 0,0244         | 0,5578        | 0,90                          | Algorithm converged.                                | 0,83               | 0,99         | 0,0243       |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 162        | 85,3  | 180                 | 47,5 | 144        | 80,0 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 2,49         | 0,053         | Algorithm converged.  | -0,025       | 0,130        | 1,07          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,17         | 0,1839         |               | 0,94                          | Algorithm converged.                                | 0,85               | 1,03         | 0,1815       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level             | (N=376)  |      |            |       | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |   | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                     |              |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Geographic region                        | Asia              | 153      | 40,7 | 133        | 86,9  | 140                | 36,9 | 118        | 84,3 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 2,39         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,054        | 0,107        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,94                              | 1,13         | 0,5211         | 0,1965                        | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,07         | 0,5198       |
|       |  | Rest of the world | 218      | 58,0 | 189        | 86,7  | 228                | 60,2 | 176        | 77,2 | 1,93                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,17                     | 3,17         | 0,095         | Algorithm converged.  | 0,024         | 0,166        | 1,12          | Algorithm converged.                                | 1,03                              | 1,23         | 0,0094         |                               | 0,89     | Algorithm converged.                                | 0,82               | 0,97         | 0,0093       |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 231      | 61,4 | 199        | 86,1  | 218                | 57,5 | 176        | 80,7 | 1,48                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,90                     | 2,45         | 0,054         | Algorithm converged.  | -0,015        | 0,123        | 1,07          | Algorithm converged.                                | 0,98                              | 1,16         | 0,1251         | 0,5001                        | 0,94     | Algorithm converged.                                | 0,86               | 1,02         | 0,1227       |
|       |  | >= 80 kg          | 140      | 37,2 | 123        | 87,9  | 150                | 39,6 | 118        | 78,7 | 1,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,03                     | 3,72         | 0,092         | Algorithm converged.  | 0,007         | 0,177        | 1,12          | Algorithm converged.                                | 1,01                              | 1,24         | 0,0366         |                               | 0,90     | Algorithm converged.                                | 0,81               | 0,99         | 0,0372       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 27       | 7,2  | 27         | 100,0 | 34                 | 9,0  | 26         | 76,5 | *                                 | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                   |              |                | NE                            | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,0073       |
|       |  | A/H3              | 175      | 46,5 | 146        | 83,4  | 181                | 47,8 | 139        | 76,8 | 1,52                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,90                     | 2,58         | 0,066         | Algorithm converged.  | -0,016        | 0,149        | 1,09          | Algorithm converged.                                | 0,98                              | 1,21         | 0,1177         |                               | 0,92     | Algorithm converged.                                | 0,83               | 1,02         | 0,1179       |
|       |  | B                 | 158      | 42,0 | 138        | 87,3  | 139                | 36,7 | 117        | 84,2 | 1,30                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 2,49         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,048        | 0,112        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,95                              | 1,14         | 0,4379         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,06         | 0,4349       |
|       |  | Miscellaneous     | 11       | 2,9  | 11         | 100,0 | 14                 | 3,7  | 12         | 85,7 | *                                 | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                   |              |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,2004       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 202      | 53,7 | 173        | 85,6  | 215                | 56,7 | 165        | 76,7 | 1,81                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,09                     | 2,99         | 0,089         | Algorithm converged.  | 0,015         | 0,163        | 1,12          | Algorithm converged.                                | 1,02                              | 1,22         | 0,0204         | NE                            | 0,90     | Algorithm converged.                                | 0,82               | 0,98         | 0,0206       |
|       |  | B                 | 158      | 42,0 | 138        | 87,3  | 139                | 36,7 | 117        | 84,2 | 1,30                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 2,49         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,048        | 0,112        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,95                              | 1,14         | 0,4379         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,06         | 0,4349       |
|       |  | Miscellaneous     | 11       | 2,9  | 11         | 100,0 | 14                 | 3,7  | 12         | 85,7 | *                                 | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                   |              |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,2004       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Time to treatment from flu onset                  | >= 0 to <= 24 hours                                  | 171      | 45,5 | 155        | 90,6  | 148                 | 39,1 | 117        | 79,1 | 2,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,34                     | 4,91         | 0,116         | Algorithm converged. | 0,037        | 0,195        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,04                               | 1,26         | 0,0052         | 0,1289                        | 0,87     | Algorithm converged. | 0,79               | 0,96         | 0,0036       |
|       |   | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 166        | 83,4  | 220                 | 58,0 | 177        | 80,5 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,02         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,4304         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,06         | 0,4325       |
|       |   | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 55         | 82,1  | 64                  | 16,9 | 47         | 73,4 | 1,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 3,82         | 0,087         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,228        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,34         | 0,2380         | 0,7379                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,08         | 0,2349       |
|       |   | No   | 304      | 80,9 | 267        | 87,8  | 304                 | 80,2 | 247        | 81,3 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,06                     | 2,61         | 0,066         | Algorithm converged. | 0,009        | 0,123        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,16         | 0,0255         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,86               | 0,99         | 0,0250       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 114        | 85,7  | 131                 | 34,6 | 107        | 81,7 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,60         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,129        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,17         | 0,3759         | 0,6418                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,3756       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 97         | 88,2  | 94                  | 24,8 | 74         | 78,7 | 2,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 4,32         | 0,095         | Algorithm converged. | -0,008       | 0,197        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,27         | 0,0762         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,01         | 0,0681       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 69         | 85,2  | 101                 | 26,6 | 83         | 82,2 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 2,77         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,138        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,18         | 0,5834         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,5879       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 42         | 89,4  | 42                  | 11,1 | 30         | 71,4 | 3,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 10,54        | 0,179         | Algorithm converged. | 0,017        | 0,342        | 1,25          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,55         | 0,0414         |                               | 0,80     | Algorithm converged. | 0,64               | 0,99         | 0,0326       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 78         | 86,7  | 95                  | 25,1 | 77         | 81,1 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 3,37         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,162        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,21         | 0,2997         | 0,7762                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,06         | 0,3018       |
|       |   | No   | 281      | 74,7 | 244        | 86,8  | 273                 | 72,0 | 217        | 79,5 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,08                     | 2,68         | 0,073         | Algorithm converged. | 0,011        | 0,136        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,18         | 0,0218         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 0,99         | 0,0209       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 62         | 83,8  | 65                  | 17,2 | 50         | 76,9 | 1,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 3,61         | 0,069         | Algorithm converged. | -0,064       | 0,201        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,29         | 0,3150         | 0,9672                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,08         | 0,3094       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 29         | 85,3  | 31                  | 8,2  | 25         | 80,6 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 5,12         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,137       | 0,230        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,32         | 0,6205         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,18         | 0,6203       |
|       |   | Other  | 263      | 69,9 | 231        | 87,8  | 272                 | 71,8 | 219        | 80,5 | 1,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,09                     | 2,81         | 0,073         | Algorithm converged. | 0,012        | 0,135        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,17         | 0,0208         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 0,99         | 0,0207       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 130        | 89,0  | 141                 | 37,2 | 117        | 83,0 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 3,29         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,141        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,18         | 0,1413         | 0,7645                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,02         | 0,1389       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 225      | 59,8 | 192        | 85,3 | 227                 | 59,9 | 177        | 78,0 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01                     | 2,67         | 0,074         | Algorithm converged. | 0,003         | 0,145        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,19         | 0,0442         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,00         | 0,0436       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 98         | 82,4 | 121                 | 31,9 | 100        | 82,6 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,91         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,099        | 0,093        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9526         | 0,0769                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,13         | 0,9527       |
|       |  | No    | 252      | 67,0 | 224        | 88,9 | 247                 | 65,2 | 194        | 78,5 | 2,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,33                     | 3,59         | 0,103         | Algorithm converged. | 0,039         | 0,168        | 1,13          | Algorithm converged. | 1,05                               | 1,22         | 0,0020         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,82               | 0,96         | 0,0017       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 3,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 15,49        | 0,238         | Algorithm converged. | -0,079        | 0,554        | 1,42          | Algorithm converged. | 0,86                               | 2,35         | 0,1680         | 0,2604                        | 0,70     | Algorithm converged. | 0,43               | 1,16         | 0,1643       |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 310        | 87,1 | 352                 | 92,9 | 285        | 81,0 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,05                     | 2,38         | 0,061         | Algorithm converged. | 0,007         | 0,115        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,15         | 0,0271         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 0,99         | 0,0265       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,5  | 14         | 82,4 | 28                  | 7,4  | 24         | 85,7 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 3,99         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,256        | 0,189        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,25         | 0,7690         | 0,3304                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,36         | 0,7655       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 308        | 87,0 | 340                 | 89,7 | 270        | 79,4 | 1,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,16                     | 2,61         | 0,076         | Algorithm converged. | 0,020         | 0,131        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,17         | 0,0080         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,85               | 0,98         | 0,0074       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 39         | 90,7 | 49                  | 12,9 | 38         | 77,6 | 2,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 9,64         | 0,131         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,277        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,40         | 0,0855         | 0,3819                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,02         | 0,0903       |
|       |  | No    | 328      | 87,2 | 283        | 86,3 | 319                 | 84,2 | 256        | 80,3 | 1,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 2,35         | 0,060         | Algorithm converged. | 0,003         | 0,118        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,15         | 0,0410         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0399       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 91         | 84,3 | 96                  | 25,3 | 75         | 78,1 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 3,04         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,169        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,23         | 0,2675         | 0,8837                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,06         | 0,2625       |
|       |  | No    | 263      | 69,9 | 231        | 87,8 | 272                 | 71,8 | 219        | 80,5 | 1,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,09                     | 2,81         | 0,073         | Algorithm converged. | 0,012         | 0,135        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,17         | 0,0208         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 0,99         | 0,0207       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 8          | 72,7 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 4,55         | -0,148        | Algorithm converged. | -0,497        | 0,201        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,53                               | 1,30         | 0,4172         | 0,2547                        | 1,20     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,88         | 0,4478       |
|       |  | No    | 360      | 95,7 | 314        | 87,2 | 360                 | 95,0 | 287        | 79,7 | 1,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,16                     | 2,60         | 0,075         | Algorithm converged. | 0,021         | 0,129        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,02                               | 1,17         | 0,0071         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,86               | 0,98         | 0,0068       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
| Visit     | Name  | Level                | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 41         | 87,2 | 53                  | 14,0 | 38         | 71,7 | 2,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 7,67         | 0,155         | Algorithm converged. | 0,001         | 0,310        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,49         | 0,0563         | 0,2189                        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,01         | 0,0582        |
|           |   | No                   | 324      | 86,2 | 281        | 86,7 | 315                 | 83,1 | 256        | 81,3 | 1,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 2,31         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,002        | 0,111        | 1,07          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,14         | 0,0610         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,00         | 0,0598        |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 35         | 79,5 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 2,37         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,227        | 0,151        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,22         | 0,6955         | 0,2592                        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,34         | 0,6936        |
|           |   | No                   | 338      | 89,9 | 297        | 87,9 | 324                 | 85,5 | 259        | 79,9 | 1,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,19                     | 2,78         | 0,079         | Algorithm converged. | 0,024         | 0,135        | 1,10          | Algorithm converged. | 1,03                               | 1,18         | 0,0060         |                               | 0,91          | Algorithm converged. | 0,85         | 0,97         | 0,0054        |
| 132 Hours | All   | n/a                  | 371      | 98,7 | 294        | 79,2 | 368                 | 97,1 | 269        | 73,1 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 1,98         | 0,061         | Algorithm converged. | 0,000         | 0,123        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,18         | 0,0506         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,00         | 0,0500        |
|           | Sex   | Male                 | 185      | 49,2 | 148        | 80,0 | 184                 | 48,5 | 145        | 78,8 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,78         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,071        | 0,094        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,7765         | 0,0971                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,09         | 0,7767        |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 146        | 78,5 | 184                 | 48,5 | 124        | 67,4 | 1,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,11                     | 2,81         | 0,111         | Algorithm converged. | 0,021         | 0,201        | 1,16          | Algorithm converged. | 1,03                               | 1,32         | 0,0173         |                               | 0,86          | Algorithm converged. | 0,76         | 0,97         | 0,0163        |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 12         | 70,6 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 7,30         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,252        | 0,379        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,71                               | 1,67         | 0,6936         | 0,9448                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,60         | 1,41         | 0,7023        |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 201        | 80,4 | 255                 | 67,3 | 192        | 75,3 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,05         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,123        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,17         | 0,1677         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,03         | 0,1677        |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 63         | 76,8 | 74                  | 19,5 | 50         | 67,6 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 3,23         | 0,093         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,233        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,39         | 0,2026         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,72         | 1,07         | 0,1975        |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 20         | 76,9 | 22                  | 5,8  | 15         | 68,2 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 5,59         | 0,087         | Algorithm converged. | -0,166        | 0,341        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,61         | 0,5051         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,62         | 1,26         | 0,5016        |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 181      | 48,1 | 145        | 80,1 | 188                 | 49,6 | 139        | 73,9 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,32         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,024        | 0,147        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,21         | 0,1593         | 0,9793                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,03         | 0,1596        |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 149        | 78,4 | 180                 | 47,5 | 130        | 72,2 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,25         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,026        | 0,150        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,22         | 0,1690         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,04         | 0,1670        |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 153      | 40,7 | 125        | 81,7 | 140                 | 36,9 | 109        | 77,9 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,25         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,131        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,18         | 0,4152         | 0,5304                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,07         | 0,4135        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Rest of the world                        | 218      | 58,0 | 169        | 77,5  | 228                 | 60,2 | 160        | 70,2 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,24         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,008        | 0,155        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,23         | 0,0781         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,01         | 0,0782       |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 80 kg                                  | 231      | 61,4 | 178        | 77,1  | 218                 | 57,5 | 160        | 73,4 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,87         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,116        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,17         | 0,3702         | 0,3209                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,3692       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 116        | 82,9  | 150                 | 39,6 | 109        | 72,7 | 1,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,03                     | 3,21         | 0,102         | Algorithm converged. | 0,007         | 0,197        | 1,14          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,29         | 0,0376         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,77               | 0,99         | 0,0379       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 21         | 77,8  | 34                  | 9,0  | 24         | 70,6 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 4,70         | 0,072         | Algorithm converged. | -0,147        | 0,291        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,48         | 0,5210         | 0,6393                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,22         | 0,5295       |
|       |      | A/H3                                     | 175      | 46,5 | 138        | 78,9  | 181                 | 47,8 | 134        | 74,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,14         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,040        | 0,136        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,20         | 0,2839         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,05         | 0,2845       |
|       |      | B  | 158      | 42,0 | 125        | 79,1  | 139                 | 36,7 | 102        | 73,4 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,35         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,040        | 0,154        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,23         | 0,2503         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,05         | 0,2462       |
|       |      | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 5,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 57,00        | 0,266         | Algorithm converged. | -0,037        | 0,569        | 1,41          | Algorithm converged. | 0,92                               | 2,18         | 0,1166         |                               | 0,71     | Algorithm converged. | 0,46               | 1,09         | 0,1295       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A  | 202      | 53,7 | 159        | 78,7  | 215                 | 56,7 | 158        | 73,5 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,10         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,029        | 0,134        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,19         | 0,2111         | 0,4413                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,04         | 0,2123       |
|       |      | B  | 158      | 42,0 | 125        | 79,1  | 139                 | 36,7 | 102        | 73,4 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,35         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,040        | 0,154        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,23         | 0,2503         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,05         | 0,2462       |
|       |      | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 5,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 57,00        | 0,266         | Algorithm converged. | -0,037        | 0,569        | 1,41          | Algorithm converged. | 0,92                               | 2,18         | 0,1166         |                               | 0,71     | Algorithm converged. | 0,46               | 1,09         | 0,1295       |
|       |      | Time to treatment from flu onset         |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | >= 0 to <= 24 hours                      | 171      | 45,5 | 140        | 81,9  | 148                 | 39,1 | 112        | 75,7 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,49         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,028        | 0,152        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,21         | 0,1814         | 0,9596                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,04         | 0,1762       |
|       |      | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 153        | 76,9  | 220                 | 58,0 | 157        | 71,4 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,07         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,028        | 0,139        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,21         | 0,1969         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,04         | 0,1989       |
|       |      | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       |      | Preexisting and worsened symptom         |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes                                      | 67       | 17,8 | 51         | 76,1  | 64                  | 16,9 | 46         | 71,9 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,73         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,108        | 0,193        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,30         | 0,5808         | 0,8016                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,16         | 0,5811       |
|       |      | No                                       | 304      | 80,9 | 243        | 79,9  | 304                 | 80,2 | 223        | 73,4 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,11         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,001        | 0,133        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,19         | 0,0560         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,00         | 0,0554       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 105        | 78,9 | 131                 | 34,6 | 97         | 74,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,33         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,151        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,22         | 0,3488         | 0,7408                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,07         | 0,3485       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 110      | 29,3 | 87         | 79,1 | 94                  | 24,8 | 67         | 71,3 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,89         | 0,078         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,197        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,30         | 0,2034         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,06         | 0,1970       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 60         | 74,1 | 101                 | 26,6 | 74         | 73,3 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,03         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,121       | 0,137        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,20         | 0,9022         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,18         | 0,9026       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 42         | 89,4 | 42                  | 11,1 | 31         | 73,8 | 2,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 9,46         | 0,156         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,315        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,49         | 0,0681         |                               | 0,83     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,01         | 0,0579       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 74         | 82,2 | 95                  | 25,1 | 73         | 76,8 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,87         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,062       | 0,170        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,24         | 0,3647         | 0,8323                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,08         | 0,3666       |
|       |   | No   | 281      | 74,7 | 220        | 78,3 | 273                 | 72,0 | 196        | 71,8 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,09         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,007       | 0,137        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,20         | 0,0786         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,01         | 0,0774       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 57         | 77,0 | 65                  | 17,2 | 44         | 67,7 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 3,39         | 0,093         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,242        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,40         | 0,2258         | 0,8353                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,08         | 0,2196       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 26         | 76,5 | 31                  | 8,2  | 21         | 67,7 | 1,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 4,62         | 0,087         | Algorithm converged. | -0,130       | 0,305        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,53         | 0,4379         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,20         | 0,4357       |
|       |   | Other  | 263      | 69,9 | 211        | 80,2 | 272                 | 71,8 | 204        | 75,0 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,04         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,123        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,17         | 0,1473         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,02         | 0,1476       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 115        | 78,8 | 141                 | 37,2 | 102        | 72,3 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,44         | 0,064         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,164        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,24         | 0,2074         | 0,9358                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,05         | 0,2058       |
|       |   | No   | 225      | 59,8 | 179        | 79,6 | 227                 | 59,9 | 167        | 73,6 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,17         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,138        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,20         | 0,1339         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,02         | 0,1335       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 97         | 81,5 | 121                 | 31,9 | 89         | 73,6 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,93         | 0,080         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,185        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,27         | 0,1413         | 0,7066                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,03         | 0,1407       |
|       |   | No   | 252      | 67,0 | 197        | 78,2 | 247                 | 65,2 | 180        | 72,9 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,01         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,128        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,19         | 0,1698         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,03         | 0,1688       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 16                  | 4,2  | 9          | 56,3 | 3,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 15,49        | 0,238         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,554        | 1,42          | Algorithm converged. | 0,86                               | 2,35         | 0,1680         | 0,2581                        | 0,70     | Algorithm converged. | 0,43               | 1,16         | 0,1643       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 282        | 79,2 | 352                 | 92,9 | 260        | 73,9 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 1,91         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,116        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,16         | 0,0939         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,01         | 0,0932        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 17       | 4,5  | 14         | 82,4 | 28                  | 7,4  | 23         | 82,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 4,92         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,228        | 0,232        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,33         | 0,9857         | 0,5534                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,75         | 1,32         | 0,9859        |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 280        | 79,1 | 340                 | 89,7 | 246        | 72,4 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,02                     | 2,05         | 0,067         | Algorithm converged. | 0,004         | 0,131        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,19         | 0,0394         |                               | 0,91          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,00         | 0,0383        |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 34         | 79,1 | 49                  | 12,9 | 34         | 69,4 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 4,32         | 0,097         | Algorithm converged. | -0,080        | 0,274        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,45         | 0,2887         | 0,6600                        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,12         | 0,2940        |
|       |  | No    | 328      | 87,2 | 260        | 79,3 | 319                 | 84,2 | 235        | 73,7 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 1,97         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,121        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,17         | 0,0943         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,01         | 0,0932        |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 83         | 76,9 | 96                  | 25,3 | 65         | 67,7 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,94         | 0,091         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,214        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,35         | 0,1504         | 0,5494                        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,74         | 1,05         | 0,1451        |
|       |  | No    | 263      | 69,9 | 211        | 80,2 | 272                 | 71,8 | 204        | 75,0 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,04         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,018        | 0,123        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,17         | 0,1473         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,02         | 0,1476        |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 26,89        | 0,034         | Algorithm converged. | -0,251        | 0,319        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,43         | 0,8159         | 0,8082                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,70         | 1,33         | 0,8160        |
|       |  | No    | 360      | 95,7 | 284        | 78,9 | 360                 | 95,0 | 262        | 72,8 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 1,97         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,001        | 0,123        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,18         | 0,0562         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,00         | 0,0556        |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 36         | 76,6 | 53                  | 14,0 | 39         | 73,6 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,92         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,139        | 0,200        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,30         | 0,7278         | 0,7059                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,20         | 0,7299        |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 258        | 79,6 | 315                 | 83,1 | 230        | 73,0 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,00                     | 2,09         | 0,066         | Algorithm converged. | 0,000         | 0,132        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,19         | 0,0503         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,00         | 0,0493        |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 29         | 65,9 | 1,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 4,44         | 0,098         | Algorithm converged. | -0,104        | 0,301        | 1,15          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,53         | 0,3417         | 0,6590                        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,65         | 1,16         | 0,3532        |
|       |  | No    | 338      | 89,9 | 269        | 79,6 | 324                 | 85,5 | 240        | 74,1 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 1,96         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,119        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,17         | 0,0942         |                               | 0,93          | Algorithm converged. | 0,86         | 1,01         | 0,0929        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 144 Hours | All                                 | n/a                  | 371      | 98,7 | 315        | 84,9 | 368                 | 97,1 | 301        | 81,8 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 1,85         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,085        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,2567         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2564       |
|           | Sex                                 | Male                 | 185      | 49,2 | 161        | 87,0 | 184                 | 48,5 | 149        | 81,0 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,90                     | 2,77         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,135        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,18         | 0,1144         | 0,2892                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,02         | 0,1134       |
|           |                                     | Female               | 186      | 49,5 | 154        | 82,8 | 184                 | 48,5 | 152        | 82,6 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,74         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,079        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,10         | 0,9621         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,10         | 0,9621       |
|           | Age                                 | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 13         | 76,5 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 5,66         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,301        | 0,310        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,50         | 0,9768         | 0,8885                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,48         | 0,9772       |
|           |                                     | >= 18 to <= 64 years | 250      | 66,5 | 216        | 86,4 | 255                 | 67,3 | 213        | 83,5 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,05         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,091        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,3670         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3675       |
|           |                                     | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 67         | 81,7 | 74                  | 19,5 | 59         | 79,7 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,52         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,104        | 0,144        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,20         | 0,7550         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,14         | 0,7551       |
|           |                                     | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 22         | 84,6 | 22                  | 5,8  | 16         | 72,7 | 2,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 8,53         | 0,119         | Algorithm converged. | -0,113        | 0,351        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,58         | 0,3288         |                               | 0,86     | Algorithm converged. | 0,63               | 1,16         | 0,3173       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 14                | 181      | 48,1 | 152        | 84,0 | 188                 | 49,6 | 151        | 80,3 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,19         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,115        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,15         | 0,3589         | 0,8141                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,05         | 0,3599       |
|           |                                     | >= 15                | 190      | 50,5 | 163        | 85,8 | 180                 | 47,5 | 150        | 83,3 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,12         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,049        | 0,098        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5142         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,5136       |
|           | Geographic region                   | Asia                 | 153      | 40,7 | 135        | 88,2 | 140                 | 36,9 | 124        | 88,6 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,98         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,077        | 0,070        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9285         | 0,3031                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9286       |
|           |                                     | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 180        | 82,6 | 228                 | 60,2 | 177        | 77,6 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,18         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,123        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,17         | 0,1919         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,03         | 0,1927       |
|           | Body weight                         | < 80 kg              | 231      | 61,4 | 195        | 84,4 | 218                 | 57,5 | 175        | 80,3 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,17         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,029        | 0,112        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,15         | 0,2519         | 0,6495                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,04         | 0,2500       |
|           |                                     | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 120        | 85,7 | 150                 | 39,6 | 126        | 84,0 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,18         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,100        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,12         | 0,6838         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,6848       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |                      |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                |                               | CMH Test |               |   |              |              |               |      |                      |                      |      |        |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    |                      |              | Relative Risk |                    |                                    |                      | Relative Risk  |                               |          |               |   |              |              |               |      |                      |                      |      |        |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL         | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |      |                      |                      |      |        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 27         | 100,0 | 34                  | 9,0  | 28         | 82,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |                      |              |               |                    |                                    |                      |                |                               | NE       | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              |               |      | 0,0226               |                      |      |        |        |
|       |  | A/H3                                     | 175      | 46,5 | 142        | 81,1  | 181                 | 47,8 | 146        | 80,7 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 1,75         | 0,005         |                    | Algorithm converged. | -0,077       | 0,086         | 1,01               |                                    | Algorithm converged. | 0,91           | 1,11                          | 0,9083   |               |   |              |              | 0,99          |      | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,10 | 0,9085 |        |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 136        | 86,1  | 139                 | 36,7 | 115        | 82,7 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,42         | 0,033         |                    | Algorithm converged. | -0,049       | 0,116         | 1,04               |                                    | Algorithm converged. | 0,94           | 1,15                          | 0,4307   |               |   |              |              | 0,96          |      | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,06 | 0,4278 |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 21,19        | 0,052         |                    | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302         | 1,06               |                                    | Algorithm converged. | 0,80           | 1,41                          | 0,6847   |               |   |              |              | 0,94          |      | Algorithm converged. | 0,71                 | 1,25 | 0,6975 |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 202      | 53,7 | 169        | 83,7  | 215                 | 56,7 | 174        | 80,9 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 2,00         | 0,027         |                    | Algorithm converged. | -0,046       | 0,101         | 1,03               |                                    | Algorithm converged. | 0,95           | 1,13                          | 0,4646   | 0,9840        |   |              |              |               | 0,97 |                      | Algorithm converged. | 0,88 | 1,06   | 0,4659 |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 136        | 86,1  | 139                 | 36,7 | 115        | 82,7 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,42         | 0,033         |                    | Algorithm converged. | -0,049       | 0,116         | 1,04               |                                    | Algorithm converged. | 0,94           | 1,15                          | 0,4307   |               |   |              |              | 0,96          |      | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,06 | 0,4278 |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 21,19        | 0,052         |                    | Algorithm converged. | -0,198       | 0,302         | 1,06               |                                    | Algorithm converged. | 0,80           | 1,41                          | 0,6847   |               |   |              |              | 0,94          |      | Algorithm converged. | 0,71                 | 1,25 | 0,6975 |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 171      | 45,5 | 149        | 87,1  | 148                 | 39,1 | 121        | 81,8 | 1,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 2,79         | 0,054         |                    | Algorithm converged. | -0,026       | 0,134         | 1,07               |                                    | Algorithm converged. | 0,97           | 1,17                          | 0,1908   | 0,4463        |   |              |              |               | 0,94 |                      | Algorithm converged. | 0,85 | 1,03   | 0,1847 |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 199      | 52,9 | 165        | 82,9  | 220                 | 58,0 | 180        | 81,8 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 1,78         | 0,011         |                    | Algorithm converged. | -0,062       | 0,084         | 1,01               |                                    | Algorithm converged. | 0,93           | 1,11                          | 0,7685   |               |   |              |              | 0,95          |      | Algorithm converged. | 0,90                 | 1,08 | 0,7691 |        |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE                   | NE           | NE            |                    | NE                                 | NE                   | NE             | NE                            | NE       | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE   |        |        |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 60         | 89,6  | 64                  | 16,9 | 51         | 79,7 | 2,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 5,89         | 0,099         |                    | Algorithm converged. | -0,024       | 0,221         | 1,12               |                                    | Algorithm converged. | 0,97           | 1,30                          | 0,1229   | 0,2408        |   |              |              |               | 0,89 |                      | Algorithm converged. | 0,77 | 1,03   | 0,1180 |
|       |  | No                                       | 304      | 80,9 | 255        | 83,9  | 304                 | 80,2 | 250        | 82,2 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 1,72         | 0,016         |                    | Algorithm converged. | -0,043       | 0,076         | 1,02               |                                    | Algorithm converged. | 0,95           | 1,10                          | 0,5889   |               |   |              |              | 0,98          |      | Algorithm converged. | 0,91                 | 1,05 | 0,5891 |        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 116        | 87,2  | 131                 | 34,6 | 108        | 82,4 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 2,87         | 0,048         |                    | Algorithm converged. | -0,039       | 0,134         | 1,06               |                                    | Algorithm converged. | 0,95           | 1,17                          | 0,2810   | 0,1725        |   |              |              |               | 0,95 |                      | Algorithm converged. | 0,85 | 1,05   | 0,2802 |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 110      | 29,3 | 94         | 85,5  | 94                  | 24,8 | 73         | 77,7 | 1,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 3,47         | 0,078         |                    | Algorithm converged. | -0,029       | 0,185         | 1,10               |                                    | Algorithm converged. | 0,96           | 1,26                          | 0,1588   |               |   |              |              | 0,91          |      | Algorithm converged. | 0,80                 | 1,04 | 0,1508 |        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 81       | 21,5 | 65         | 80,2  | 101                 | 26,6 | 87         | 86,1 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,43         | -0,059        |                    | Algorithm converged. | -0,169       | 0,051         | 0,93               |                                    | Algorithm converged. | 0,82           | 1,06                          | 0,2979   |               |   |              |              | 1,07          |      | Algorithm converged. | 0,94                 | 1,23 | 0,2884 |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 40         | 85,1 | 42                 | 11,1 | 33         | 78,6 | 1,56                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 4,63         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,095        | 0,226        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,32         | 0,4293         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,13         | 0,4255       |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 77         | 85,6 | 95                 | 25,1 | 80         | 84,2 | 1,11                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,49         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,090        | 0,117        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,15         | 0,7984         | 0,6882                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7992       |
|       |  | No   | 281      | 74,7 | 238        | 84,7 | 273                | 72,0 | 221        | 81,0 | 1,30                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,03         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,100        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,13         | 0,2437         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2427       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 60         | 81,1 | 65                 | 17,2 | 50         | 76,9 | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,92         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,094        | 0,177        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,25         | 0,5503         | 0,9670                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,13         | 0,5486       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 29         | 85,3 | 31                 | 8,2  | 25         | 80,6 | 1,39                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 5,12         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,137        | 0,230        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,85                              | 1,32         | 0,6205         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,18         | 0,6203       |
|       |  | Other  | 263      | 69,9 | 226        | 85,9 | 272                | 71,8 | 226        | 83,1 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,99         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,090        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,11         | 0,3635         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3642       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 129        | 88,4 | 141                | 37,2 | 115        | 81,6 | 1,72                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 3,32         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,015        | 0,150        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,20         | 0,1099         | 0,2816                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,02         | 0,1074       |
|       |  | No   | 225      | 59,8 | 186        | 82,7 | 227                | 59,9 | 186        | 81,9 | 1,05                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,70         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,078        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,10         | 0,8392         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8394       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 97         | 81,5 | 121                | 31,9 | 98         | 81,0 | 1,03                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,98         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,094        | 0,104        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,14         | 0,9177         | 0,5398                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,9178       |
|       |  | No   | 252      | 67,0 | 218        | 86,5 | 247                | 65,2 | 203        | 82,2 | 1,39                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,26         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,14         | 0,1852         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1842       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 11         | 73,3 | 16                 | 4,2  | 11         | 68,8 | 1,25                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 5,94         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,273        | 0,365        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,68                              | 1,67         | 0,7785         | 0,9015                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,60               | 1,47         | 0,7823       |
|       |  | No   | 356      | 94,7 | 304        | 85,4 | 352                | 92,9 | 290        | 82,4 | 1,25                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 1,87         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,024        | 0,084        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,11         | 0,2771         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2768       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 17       | 4,5  | 15         | 88,2 | 28                 | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,90                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 6,02         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,202        | 0,181        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,80                              | 1,23         | 0,9144         | 0,6259                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,26         | 0,9144       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|--------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |        | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No     | 354      | 94,1 | 300        | 84,7 | 340                | 89,7 | 276        | 81,2 | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 1,92         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,12         | 0,2123         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,2112       |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 41         | 95,3 | 49                 | 12,9 | 40         | 81,6 | 4,61                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 22,68        | 0,137         | Algorithm converged. | 0,012         | 0,263        | 1,17          | Algorithm converged. | 1,01                              | 1,35         | 0,0401         | 0,0969                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,74               | 0,99         | 0,0442       |
|           |   | No     | 328      | 87,2 | 274        | 83,5 | 319                | 84,2 | 261        | 81,8 | 1,13                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,69         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,10         | 0,5639         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5638       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 108      | 28,7 | 89         | 82,4 | 96                 | 25,3 | 75         | 78,1 | 1,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,62         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,152        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,21         | 0,4455         | 0,8029                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,09         | 0,4430       |
|           |   | No     | 263      | 69,9 | 226        | 85,9 | 272                | 71,8 | 226        | 83,1 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,99         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,090        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,11         | 0,3635         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3642       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                  | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,64                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 8,62         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,380        | 0,266        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,64                              | 1,37         | 0,7307         | 0,5997                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,57         | 0,7441       |
|           |   | No     | 360      | 95,7 | 306        | 85,0 | 360                | 95,0 | 294        | 81,7 | 1,27                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 1,89         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,088        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,11         | 0,2306         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,2305       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 47       | 12,5 | 35         | 74,5 | 53                 | 14,0 | 44         | 83,0 | 0,60                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,58         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,246        | 0,075        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,73                              | 1,10         | 0,3034         | 0,1285                        | 1,11     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,37         | 0,2972       |
|           |   | No     | 324      | 86,2 | 280        | 86,4 | 315                | 83,1 | 257        | 81,6 | 1,44                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 2,20         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,008        | 0,105        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,99                              | 1,13         | 0,0969         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,01         | 0,0957       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 23         | 69,7 | 44                 | 11,6 | 36         | 81,8 | 0,51                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18                     | 1,49         | -0,121        | Algorithm converged. | -0,315        | 0,073        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,65                              | 1,11         | 0,2350         | 0,1067                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,53         | 0,2166       |
|           |   | No     | 338      | 89,9 | 292        | 86,4 | 324                | 85,5 | 265        | 81,8 | 1,41                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 2,15         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,010        | 0,102        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,99                              | 1,13         | 0,1071         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,01         | 0,1056       |
| 156 Hours | All   | n/a    | 370      | 98,4 | 287        | 77,6 | 368                | 97,1 | 284        | 77,2 | 1,02                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,44         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,064        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,09         | 0,8983         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,08         | 0,8984       |
|           | Sex   | Male   | 184      | 48,9 | 145        | 78,8 | 184                | 48,5 | 149        | 81,0 | 0,87                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,45         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,104        | 0,060        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                              | 1,08         | 0,6030         | 0,4014                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,14         | 0,6034       |
|           |   | Female | 186      | 49,5 | 142        | 76,3 | 184                | 48,5 | 135        | 73,4 | 1,17                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,87         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,118        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,17         | 0,5100         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,08         | 0,5102       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170       | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,8620                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 205        | 82,3 | 255                 | 67,3 | 204        | 80,0 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,82         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,5037         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,5042       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 55         | 67,1 | 74                  | 19,5 | 53         | 71,6 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 1,60         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,190       | 0,099        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,15         | 0,5378         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,32         | 0,5401       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 15         | 57,7 | 22                  | 5,8  | 12         | 54,5 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 3,57         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,250       | 0,313        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,75         | 0,8273         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,57               | 1,56         | 0,8285       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 180      | 47,9 | 140        | 77,8 | 188                 | 49,6 | 146        | 77,7 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,65         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,084       | 0,086        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,12         | 0,9783         | 0,9241                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9783       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 147        | 77,4 | 180                 | 47,5 | 138        | 76,7 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,69         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,093        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13         | 0,8726         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,8727       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 152      | 40,4 | 120        | 78,9 | 140                 | 36,9 | 110        | 78,6 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,79         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,090       | 0,098        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9375         | 0,9902                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,9376       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 167        | 76,6 | 228                 | 60,2 | 174        | 76,3 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,57         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,076       | 0,082        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,11         | 0,9425         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9426       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 230      | 61,2 | 175        | 76,1 | 218                 | 57,5 | 165        | 75,7 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,58         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,075       | 0,083        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,12         | 0,9214         | 0,9689                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9215       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 112        | 80,0 | 150                 | 39,6 | 119        | 79,3 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,85         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,099        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,13         | 0,8879         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8881       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 24         | 88,9 | 34                  | 9,0  | 24         | 70,6 | 3,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 13,64        | 0,183         | Algorithm converged. | -0,011       | 0,377        | 1,26          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,62         | 0,0761         | 0,1671                        | 0,79     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,02         | 0,0855       |
|       |  | A/H3                 | 174      | 46,3 | 134        | 77,0 | 181                 | 47,8 | 139        | 76,8 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,66         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,090        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9615         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9616       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 120        | 75,9 | 139                 | 36,7 | 112        | 80,6 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,33         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,140       | 0,047        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,06         | 0,3335         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,20         | 0,3368       |
|       |  | Miscellaneous        | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 201      | 53,5 | 158        | 78,6 | 215                 | 56,7 | 163        | 75,8 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,86         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,108        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,15         | 0,4971         | 0,3078                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,07         | 0,4982       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 120        | 75,9  | 139                 | 36,7 | 112        | 80,6 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,33         | -0,046        | Algorithm converged. | -0,140       | 0,047        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,06         | 0,3335         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,20         | 0,3368       |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164       | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 170      | 45,2 | 136        | 80,0  | 148                 | 39,1 | 115        | 77,7 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,97         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,113        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,15         | 0,6178         | 0,5476                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6169       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 150        | 75,4  | 220                 | 58,0 | 169        | 76,8 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,45         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,096       | 0,067        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,09         | 0,7301         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,13         | 0,7299       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 51         | 76,1  | 64                  | 16,9 | 49         | 76,6 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,19         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,150       | 0,141        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,20         | 0,9524         | 0,9004                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,22         | 0,9526       |
|       |  | No   | 303      | 80,6 | 236        | 77,9  | 304                 | 80,2 | 235        | 77,3 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,51         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,8627         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8629       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 109        | 82,0  | 131                 | 34,6 | 105        | 80,2 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,08         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,077       | 0,113        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,15         | 0,7088         | 0,7079                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,10         | 0,7092       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 109      | 29,0 | 83         | 76,1  | 94                  | 24,8 | 68         | 72,3 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,29         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,083       | 0,159        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,24         | 0,5382         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,12         | 0,5366       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 59         | 72,8  | 101                 | 26,6 | 77         | 76,2 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,63         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,162       | 0,094        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,13         | 0,6031         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,24         | 0,6011       |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 36         | 76,6  | 42                  | 11,1 | 34         | 81,0 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 2,14         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,213       | 0,126        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,17         | 0,6151         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,31         | 0,6186       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 67         | 74,4  | 95                  | 25,1 | 75         | 78,9 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,54         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,167       | 0,077        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,11         | 0,4705         | 0,3626                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,24         | 0,4698       |
|       |  | No   | 280      | 74,5 | 220        | 78,6  | 273                 | 72,0 | 209        | 76,6 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,67         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,090        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5704         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5704       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 46         | 62,2  | 65                  | 17,2 | 43         | 66,2 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,69         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,199       | 0,120        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,20         | 0,6238         | 0,7859                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,36         | 0,6259       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 24         | 70,6  | 31                  | 8,2  | 22         | 71,0 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 2,86         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,225       | 0,218        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,36         | 0,9732         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,37         | 0,9734       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Other | 262      | 69,7 | 217        | 82,8 | 272                 | 71,8 | 219        | 80,5 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,81         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4903         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4910       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 117        | 80,1 | 141                 | 37,2 | 111        | 78,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,93         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,079       | 0,108        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,15         | 0,7672         | 0,7835                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,11         | 0,7674       |
|       |  | No    | 224      | 59,6 | 170        | 75,9 | 227                 | 59,9 | 173        | 76,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,51         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,076        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9368         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,9369       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 88         | 73,9 | 121                 | 31,9 | 92         | 76,0 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,61         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,130       | 0,089        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,13         | 0,7096         | 0,5894                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,19         | 0,7100       |
|       |  | No    | 251      | 66,8 | 199        | 79,3 | 247                 | 65,2 | 192        | 77,7 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,68         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,12         | 0,6738         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,6740       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 16                  | 4,2  | 10         | 62,5 | 3,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 23,60        | 0,242         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,535        | 1,39          | Algorithm converged. | 0,90                               | 2,13         | 0,1347         | 0,1146                        | 0,72     | Algorithm converged. | 0,47               | 1,11         | 0,1306       |
|       |  | No    | 355      | 94,4 | 274        | 77,2 | 352                 | 92,9 | 274        | 77,8 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,37         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,068       | 0,055        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8341         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,8342       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 5,64         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,216       | 0,181        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,23         | 0,8605         | 0,7867                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,28         | 0,8591       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 273        | 77,1 | 340                 | 89,7 | 259        | 76,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,50         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,7694         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7694       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 34         | 79,1 | 49                  | 12,9 | 34         | 69,4 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 4,32         | 0,097         | Algorithm converged. | -0,080       | 0,274        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,45         | 0,2887         | 0,2702                        | 0,88     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,12         | 0,2940       |
|       |  | No    | 327      | 87,0 | 253        | 77,4 | 319                 | 84,2 | 250        | 78,4 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,37         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,074       | 0,054        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,07         | 0,7595         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7598       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 70         | 64,8 | 96                  | 25,3 | 65         | 67,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,57         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,159       | 0,101        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,16         | 0,6622         | 0,5063                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,27         | 0,6636       |
|       |  | No    | 262      | 69,7 | 217        | 82,8 | 272                 | 71,8 | 219        | 80,5 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,81         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4903         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4910       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | p-value (cmh) |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05                     | 8,62         | -0,057        | Algorithm converged. | -0,380        | 0,266        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,37         | 0,7307         | 0,7166                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,73               | 1,57         | 0,7441       |
|           |   | No                   | 359      | 95,5 | 278        | 77,4 | 360                 | 95,0 | 277        | 76,9 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,46         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,066        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,09         | 0,8749         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,08         | 0,8749       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 47       | 12,5 | 36         | 76,6 | 53                  | 14,0 | 38         | 71,7 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 3,18         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,122        | 0,220        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,35         | 0,5758         | 0,5718                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,74               | 1,18         | 0,5792       |
|           |   | No                   | 323      | 85,9 | 251        | 77,7 | 315                 | 83,1 | 246        | 78,1 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,42         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,068        | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9064         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,9065       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 23         | 69,7 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1 | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,30         | -0,144        | Algorithm converged. | -0,334        | 0,046        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,07         | 0,1555         | 0,1033                        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,56         | 0,1344       |
|           |   | No                   | 337      | 89,6 | 264        | 78,3 | 324                 | 85,5 | 247        | 76,2 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,62         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,5191         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5189       |
| 168 Hours | All   | n/a                  | 370      | 98,4 | 315        | 85,1 | 368                 | 97,1 | 306        | 83,2 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,72         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4611         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4612       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 161        | 87,5 | 185                 | 48,8 | 155        | 83,8 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,43         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,109        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3094         | 0,5321                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3095       |
|           |   | Female               | 186      | 49,5 | 154        | 82,8 | 183                 | 48,3 | 151        | 82,5 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,75         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,074        | 0,080        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,10         | 0,9430         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,09         | 0,9430       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170        | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,8693                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 215        | 86,3 | 254                 | 67,0 | 212        | 83,5 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,05         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,091        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,3670         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3675       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 67         | 81,7 | 74                  | 19,5 | 62         | 83,8 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,99         | -0,021        | Algorithm converged. | -0,139        | 0,098        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,13         | 0,7314         |                               | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,18         | 0,7329       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 21         | 80,8 | 23                  | 6,1  | 17         | 73,9 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 5,71         | 0,069         | Algorithm converged. | -0,166        | 0,303        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,49         | 0,5709         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,67               | 1,24         | 0,5699       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 180      | 47,9 | 153        | 85,0 | 188                 | 49,6 | 160        | 85,1 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,76         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,074        | 0,072        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9772         | 0,4241                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9772       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 162        | 85,3  | 180                 | 47,5 | 146        | 81,1 | 1,35                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,33         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,118        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,15         | 0,2875         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,04         | 0,2858       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 152      | 40,4 | 137        | 90,1  | 140                 | 36,9 | 118        | 84,3 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 3,43         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,018        | 0,135        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,17         | 0,1388         | 0,2223                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,02         | 0,1342       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 178        | 81,7  | 228                 | 60,2 | 188        | 82,5 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,54         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,079        | 0,063        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8249         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,8249       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 230      | 61,2 | 196        | 85,2  | 218                 | 57,5 | 178        | 81,7 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,14         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,105        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3116         | 0,4704                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3102       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 119        | 85,0  | 150                 | 39,6 | 128        | 85,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 1,86         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,085        | 0,079        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9364         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,9365       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 25         | 92,6  | 34                  | 9,0  | 26         | 76,5 | 3,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 19,90        | 0,161         | Algorithm converged. | -0,012        | 0,335        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,50         | 0,0809         | 0,1066                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,02         | 0,0938       |
|       |  | A/H3                | 174      | 46,3 | 147        | 84,5  | 181                 | 47,8 | 144        | 79,6 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,42         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,129        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,17         | 0,2273         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,04         | 0,2282       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 133        | 84,2  | 139                 | 36,7 | 124        | 89,2 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,28         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,127        | 0,026        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,03         | 0,2009         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,16         | 0,2058       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198        | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 201      | 53,5 | 172        | 85,6  | 215                 | 56,7 | 170        | 79,1 | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 2,62         | 0,065         | Algorithm converged. | -0,008        | 0,138        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,18         | 0,0824         | 0,0985                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0835       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 133        | 84,2  | 139                 | 36,7 | 124        | 89,2 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,28         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,127        | 0,026        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,03         | 0,2009         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,16         | 0,2058       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198        | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 170      | 45,2 | 147        | 86,5  | 147                 | 38,8 | 120        | 81,6 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,64         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,129        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,17         | 0,2448         | 0,3518                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,04         | 0,2393       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 199      | 52,9 | 167        | 83,9  | 221                 | 58,3 | 186        | 84,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,66         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,073        | 0,068        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9458         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9459       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            |                      | NE            | NE           | NE            |                      | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 57         | 85,1 | 63                  | 16,6 | 52         | 82,5 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 3,07         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,101       | 0,152        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,20         | 0,6956         | 0,9245                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,13         | 0,6958       |
|       |   | No   | 303      | 80,6 | 258        | 85,1 | 305                 | 80,5 | 254        | 83,3 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,78         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5273         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5276       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 118        | 88,7 | 132                 | 34,8 | 114        | 86,4 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,58         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,103        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,13         | 0,5614         | 0,7926                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5618       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 109      | 29,0 | 92         | 84,4 | 93                  | 24,5 | 74         | 79,6 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,86         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,155        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,21         | 0,3770         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,07         | 0,3721       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 67         | 82,7 | 101                 | 26,6 | 84         | 83,2 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,11         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,115       | 0,105        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,14         | 0,9358         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,15         | 0,9359       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 38         | 80,9 | 42                  | 11,1 | 34         | 81,0 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 2,86         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,165       | 0,163        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,22         | 0,9903         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,23         | 0,9904       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 75         | 83,3 | 95                  | 25,1 | 78         | 82,1 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,34         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,097       | 0,121        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,16         | 0,8252         | 0,8842                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,12         | 0,8258       |
|       |   | No   | 280      | 74,5 | 240        | 85,7 | 273                 | 72,0 | 228        | 83,5 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,88         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4743         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,4741       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 59         | 79,7 | 66                  | 17,4 | 52         | 78,8 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,40         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,125       | 0,144        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,20         | 0,8910         | 0,8637                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,17         | 0,8912       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 29         | 85,3 | 31                  | 8,2  | 27         | 87,1 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 3,54         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,186       | 0,150        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,19         | 0,8331         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,24         | 0,8348       |
|       |   | Other  | 262      | 69,7 | 227        | 86,6 | 271                 | 71,5 | 227        | 83,8 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,03         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,3496         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3504       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 125        | 85,6 | 142                 | 37,5 | 119        | 83,8 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,19         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,065       | 0,101        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,13         | 0,6692         | 0,9584                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,6694       |
|       |   | No   | 224      | 59,6 | 190        | 84,8 | 226                 | 59,6 | 187        | 82,7 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,93         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,5500         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5504       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 100        | 84,0 | 120                 | 31,7 | 101        | 84,2 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,98         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,094       | 0,091        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,11         | 0,9776         | 0,5867                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,9776       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 251      | 66,8 | 215        | 85,7 | 248                 | 65,4 | 205        | 82,7 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,03         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,094        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3600         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3598       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 3,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 20,37        | 0,200         | Algorithm converged. | -0,094       | 0,494        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,96         | 0,2089         | 0,2205                        | 0,77     | Algorithm converged. | 0,51               | 1,16         | 0,2029       |
|       |  | No    | 355      | 94,4 | 302        | 85,1 | 353                 | 93,1 | 296        | 83,9 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,65         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,066        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,6548         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,6549       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 13         | 81,3 | 28                  | 7,4  | 23         | 82,1 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 4,60         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,247       | 0,229        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,32         | 0,9415         | 0,8131                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,35         | 0,9418       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 302        | 85,3 | 340                 | 89,7 | 283        | 83,2 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,76         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,075        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4533         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,4529       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 38         | 88,4 | 50                  | 13,2 | 44         | 88,0 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 3,67         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,128       | 0,135        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,17         | 0,9558         | 0,7782                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,16         | 0,9561       |
|       |  | No    | 327      | 87,0 | 277        | 84,7 | 318                 | 83,9 | 262        | 82,4 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,80         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,080        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4275         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,4271       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 88         | 81,5 | 97                  | 25,6 | 79         | 81,4 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,03         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,106       | 0,107        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,14         | 0,9944         | 0,6615                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,14         | 0,9944       |
|       |  | No    | 262      | 69,7 | 227        | 86,6 | 271                 | 71,5 | 227        | 83,8 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,03         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,3496         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3504       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 26,89        | 0,034         | Algorithm converged. | -0,251       | 0,319        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,43         | 0,8159         | 0,9252                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,33         | 0,8160       |
|       |  | No    | 359      | 95,5 | 305        | 85,0 | 360                 | 95,0 | 299        | 83,1 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,72         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,035       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4866         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4868       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 47       | 12,5 | 37         | 78,7 | 53                  | 14,0 | 44         | 83,0 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 2,06         | -0,043        | Algorithm converged. | -0,198       | 0,112        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,15         | 0,5879         | 0,3962                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,28         | 0,5866       |
|       |  | No    | 323      | 85,9 | 278        | 86,1 | 315                 | 83,1 | 262        | 83,2 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,92         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,11         | 0,3119         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,03         | 0,3112       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 35         | 79,5 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 2,37         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,227        | 0,151        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,22         | 0,6955         | 0,5439                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,34         | 0,6936       |
|           |   | No                   | 337      | 89,6 | 290        | 86,1 | 324                 | 85,5 | 271        | 83,6 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,85         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,079        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,3881         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3874       |
| 180 Hours | All   | n/a                  | 369      | 98,1 | 290        | 78,6 | 366                 | 96,6 | 284        | 77,6 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,50         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,070        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7444         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7445       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 144        | 78,3 | 183                 | 48,3 | 151        | 82,5 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,28         | -0,043        | Algorithm converged. | -0,124        | 0,039        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,05         | 0,3056         | 0,0838                        | 1,05     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,17         | 0,3056       |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 146        | 78,9 | 183                 | 48,3 | 133        | 72,7 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,27         | 0,062         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,150        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,22         | 0,1636         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1627       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,04         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,285        | 0,213        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,28         | 0,7768         | 0,6062                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,39         | 0,7763       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 207        | 83,1 | 254                 | 67,0 | 200        | 78,7 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,08         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,112        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,2103         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2105       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 81       | 21,5 | 57         | 70,4 | 73                  | 19,3 | 55         | 75,3 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,59         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,190        | 0,091        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,13         | 0,4878         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,30         | 0,4905       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 15         | 57,7 | 22                  | 5,8  | 14         | 63,6 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 2,50         | -0,059        | Algorithm converged. | -0,336        | 0,217        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,43         | 0,6735         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,74         | 0,6780       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 179      | 47,6 | 146        | 81,6 | 188                 | 49,6 | 146        | 77,7 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,12         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,121        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,16         | 0,3533         | 0,3587                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,3544       |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 144        | 75,8 | 178                 | 47,0 | 138        | 77,5 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,47         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,104        | 0,069        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,09         | 0,6934         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,15         | 0,6941       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 151      | 40,2 | 126        | 83,4 | 140                 | 36,9 | 116        | 82,9 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,93         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,080        | 0,092        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,12         | 0,8938         | 0,9490                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,8939       |
|           |   | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 164        | 75,2 | 226                 | 59,6 | 168        | 74,3 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,61         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,090        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,8285         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,10         | 0,8287       |
|           | Body weight                                   | < 80 kg              | 229      | 60,9 | 177        | 77,3 | 216                 | 57,0 | 167        | 77,3 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,56         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,078        | 0,078        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,11         | 0,9955         | 0,6622                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,11         | 0,9955       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 113        | 80,7  | 150                 | 39,6 | 117        | 78,0 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,09         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,120        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,16         | 0,5679         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,09         | 0,5692       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 21         | 77,8  | 34                  | 9,0  | 24         | 70,6 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 4,70         | 0,072         | Algorithm converged. | -0,147        | 0,291        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,48         | 0,5210         | 0,1345                        | 0,91     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,22         | 0,5295       |
|       |  | A/H3                                     | 173      | 46,0 | 128        | 74,0  | 180                 | 47,5 | 145        | 80,6 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 1,13         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,153        | 0,022        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,03         | 0,1431         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,22         | 0,1412       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 132        | 83,5  | 138                 | 36,4 | 106        | 76,8 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,73         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,024        | 0,158        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,22         | 0,1516         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1461       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164        | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 200      | 53,2 | 149        | 74,5  | 214                 | 56,5 | 169        | 79,0 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,23         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,126        | 0,037        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,05         | 0,2836         | 0,1279                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,18         | 0,2819       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 132        | 83,5  | 138                 | 36,4 | 106        | 76,8 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,73         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,024        | 0,158        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,22         | 0,1516         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,03         | 0,1461       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 9          | 64,3 | 2,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 16,42        | 0,175         | Algorithm converged. | -0,164        | 0,514        | 1,27          | Algorithm converged. | 0,79                               | 2,06         | 0,3244         |                               | 0,79     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,27         | 0,3423       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 170      | 45,2 | 139        | 81,8  | 147                 | 38,8 | 117        | 79,6 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,01         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,109        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,14         | 0,6261         | 0,6674                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,08         | 0,6251       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 198      | 52,7 | 150        | 75,8  | 219                 | 57,8 | 167        | 76,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,53         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,087        | 0,077        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,11         | 0,9054         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,9054       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 51         | 76,1  | 62                  | 16,4 | 46         | 74,2 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,47         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,130        | 0,169        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,25         | 0,8006         | 0,8926                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,19         | 0,8010       |
|       |  | No                                       | 302      | 80,3 | 239        | 79,1  | 304                 | 80,2 | 238        | 78,3 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,55         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,074        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,7984         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7985       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 108        | 81,2  | 131                 | 34,6 | 103        | 78,6 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,15         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,071        | 0,122        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,6016         | 0,8221                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,09         | 0,6019       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 28,7 | 87         | 80,6  | 93                  | 24,5 | 74         | 79,6 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,13         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,101        | 0,121        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,16         | 0,8617         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,13         | 0,8618       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 81       | 21,5 | 58         | 71,6  | 101                 | 26,6 | 75         | 74,3 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,69         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,157        | 0,104        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,15         | 0,6902         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,24         | 0,6893       |

\* Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 37         | 78,7 | 41                  | 10,8 | 32         | 78,0 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 2,88         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,166        | 0,179        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,26         | 0,9389         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,80                 | 1,24         | 0,9392       |               |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 68         | 75,6 | 95                  | 25,1 | 76         | 80,0 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 1,55         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,164        | 0,075        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,10         | 0,4688         | 0,3035                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,91                 | 1,24         | 0,4681       |               |
|       |  | No   | 279      | 74,2 | 222        | 79,6 | 271                 | 71,5 | 208        | 76,8 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,77         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,097        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,4246         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88                 | 1,05         | 0,4243       |               |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 46         | 63,0 | 65                  | 17,2 | 45         | 69,2 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 1,54         | -0,062        | Algorithm converged. | -0,220        | 0,095        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,16         | 0,4405         |                               | 0,4673   | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,87         | 1,40         | 0,4434        |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 26         | 76,5 | 30                  | 7,9  | 24         | 80,0 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 2,68         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,237        | 0,167        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,24         | 0,7322         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,81                 | 1,35         | 0,7352       |               |
|       |  | Other  | 262      | 69,7 | 218        | 83,2 | 271                 | 71,5 | 215        | 79,3 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,00         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2523         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88                 | 1,03         | 0,2530       |               |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 117        | 80,1 | 141                 | 37,2 | 109        | 77,3 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,09         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,123        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,17         | 0,5584         | 0,6282                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,86                 | 1,09         | 0,5584       |               |
|       |  | No   | 223      | 59,3 | 173        | 77,6 | 225                 | 59,4 | 175        | 77,8 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,54         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,079        | 0,075        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9596         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,91                 | 1,11         | 0,9596       |               |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 92         | 77,3 | 120                 | 31,7 | 93         | 77,5 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,81         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,108        | 0,104        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,14         | 0,9721         | 0,7913                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,15         | 0,9722       |               |
|       |  | No   | 250      | 66,5 | 198        | 79,2 | 246                 | 64,9 | 191        | 77,6 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,68         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,12         | 0,6734         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89                 | 1,08         | 0,6736       |               |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 15                  | 4,0  | 7          | 46,7 | 7,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,23                     | 44,99        | 0,400         | Algorithm converged. | 0,094         | 0,706        | 1,86          | Algorithm converged. | 1,04                               | 3,30         | 0,0353         | 0,0169                        | 0,54     | Algorithm converged. | 0,30                 | 0,96         | 0,0223       |               |
|       |  | No   | 354      | 94,1 | 277        | 78,2 | 351                 | 92,6 | 277        | 78,9 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,38         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,067        | 0,054        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8287         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93                 | 1,09         | 0,8288       |               |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 16       | 4,3  | 11         | 68,8 | 28                  | 7,4  | 24         | 85,7 | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 1,64         | -0,170        | Algorithm converged. | -0,431        | 0,092        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,15         | 0,2341         | 0,1482                        | 1,25     | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,79         | 0,1846       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-----------|---|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |
|           |   |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No    | 353      | 93,9 | 279        | 79,0 | 338                 | 89,2 | 260        | 76,9  | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,62         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,083        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,11         | 0,5031         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,05         | 0,5028       |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes   | 43       | 11,4 | 32         | 74,4 | 49                  | 12,9 | 39         | 79,6  | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,98         | -0,052        | Algorithm converged.  | -0,224       | 0,121        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,75                               | 1,17         | 0,5590         | 0,4537                        | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,85               | 1,34         | 0,5574       |
|           |   | No    | 326      | 86,7 | 258        | 79,1 | 317                 | 83,6 | 245        | 77,3  | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 1,62         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,045       | 0,082        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,11         | 0,5693         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,06         | 0,5693       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes   | 107      | 28,5 | 72         | 67,3 | 95                  | 25,1 | 69         | 72,6  | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42                     | 1,42         | -0,053        | Algorithm converged.  | -0,180       | 0,073        | 0,93          | Algorithm converged.  | 0,77                               | 1,11         | 0,4076         | 0,2218                        | 1,08     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,29         | 0,4103       |
|           |   | No    | 262      | 69,7 | 218        | 83,2 | 271                 | 71,5 | 215        | 79,3  | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,83                     | 2,00         | 0,039         | Algorithm converged.  | -0,027       | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,14         | 0,2523         |                               | 0,95     | Algorithm converged.  | 0,88               | 1,03         | 0,2530       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3938       |
|           |   | No    | 358      | 95,2 | 280        | 78,2 | 358                 | 94,5 | 276        | 77,1  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 1,52         | 0,011         | Algorithm converged.  | -0,050       | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,10         | 0,7197         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,07         | 0,7199       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 46       | 12,2 | 34         | 73,9 | 53                  | 14,0 | 41         | 77,4  | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33                     | 2,08         | -0,034        | Algorithm converged.  | -0,204       | 0,135        | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,76                               | 1,20         | 0,6916         | 0,5858                        | 1,05     | Algorithm converged.  | 0,84               | 1,31         | 0,6914       |
|           |   | No    | 323      | 85,9 | 256        | 79,3 | 313                 | 82,6 | 243        | 77,6  | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 1,61         | 0,016         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,11         | 0,6193         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,06         | 0,6193       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 33       | 8,8  | 24         | 72,7 | 44                  | 11,6 | 30         | 68,2  | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46                     | 3,36         | 0,045         | Algorithm converged.  | -0,160       | 0,250        | 1,07          | Algorithm converged.  | 0,80                               | 1,43         | 0,6633         | 0,6932                        | 0,94     | Algorithm converged.  | 0,70               | 1,25         | 0,6683       |
|           |   | No    | 336      | 89,4 | 266        | 79,2 | 322                 | 85,0 | 254        | 78,9  | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,48         | 0,003         | Algorithm converged.  | -0,059       | 0,065        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,09         | 0,9286         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,08         | 0,9286       |
| 192 Hours | All   | n/a   | 369      | 98,1 | 309        | 83,7 | 366                 | 96,6 | 299        | 81,7  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,69         | 0,020         | Algorithm converged.  | -0,034       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,10         | 0,4635         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,04         | 0,4635       |
|           | Sex   | Male  | 184      | 48,9 | 154        | 83,7 | 183                 | 48,3 | 149        | 81,4  | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 2,01         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,055       | 0,100        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,13         | 0,5660         | 0,9334                        | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,07         | 0,5663       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Female                                   | 185      | 49,2 | 155        | 83,8 | 183                | 48,3 | 150        | 82,0 | 1,14                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,96         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,095        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,12         | 0,6439         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,6441       |
|       |      | Age                                      |          |      |            |      |                    |      |            |      |                                   |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                   |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 18 years                               | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                 | 4,5  | 11         | 64,7 | 6,55                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 63,33        | 0,276         | Algorithm converged. | 0,007         | 0,545        | 1,43          | Algorithm converged. | 0,97                              | 2,10         | 0,0702         | 0,1457                        | 0,70     | Algorithm converged. | 0,48               | 1,03         | 0,0816       |
|       |      | >= 18 to <= 64 years                     | 249      | 66,2 | 209        | 83,9 | 254                | 67,0 | 211        | 83,1 | 1,06                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,71         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,074        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,09         | 0,7938         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,7941       |
|       |      | >= 65 to <= 74 years                     | 81       | 21,5 | 65         | 80,2 | 73                 | 19,3 | 61         | 83,6 | 0,80                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 1,83         | -0,033        | Algorithm converged. | -0,155        | 0,088        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,83                              | 1,11         | 0,5930         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,21         | 0,5956       |
|       |      | >= 75 years                              | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                 | 5,8  | 16         | 72,7 | 2,87                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 13,22        | 0,157         | Algorithm converged. | -0,066        | 0,380        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,63         | 0,1873         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,61               | 1,10         | 0,1685       |
|       |      | Composite symptom score at baseline      |          |      |            |      |                    |      |            |      |                                   |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                   |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | <= 14                                    | 179      | 47,6 | 152        | 84,9 | 188                | 49,6 | 151        | 80,3 | 1,38                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,38         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,123        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,16         | 0,2454         | 0,3589                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,04         | 0,2466       |
|       |      | >= 15                                    | 190      | 50,5 | 157        | 82,6 | 178                | 47,0 | 148        | 83,1 | 0,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,66         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,082        | 0,072        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,09         | 0,8958         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,8960       |
|       |      | Geographic region                        |          |      |            |      |                    |      |            |      |                                   |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                   |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Asia                                     | 151      | 40,2 | 129        | 85,4 | 140                | 36,9 | 117        | 83,6 | 1,15                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,18         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,102        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,13         | 0,6620         | 0,9647                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,6618       |
|       |      | Rest of the world                        | 218      | 58,0 | 180        | 82,6 | 226                | 59,6 | 182        | 80,5 | 1,15                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,85         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,12         | 0,5799         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5806       |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |      |                    |      |            |      |                                   |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                   |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 80 kg                                  | 229      | 60,9 | 193        | 84,3 | 216                | 57,0 | 178        | 82,4 | 1,14                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,89         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,11         | 0,5968         | 0,9506                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5965       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 116        | 82,9 | 150                | 39,6 | 121        | 80,7 | 1,16                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,11         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,111        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,15         | 0,6290         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6302       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |      |                    |      |            |      |                                   |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                   |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 25         | 92,6 | 34                 | 9,0  | 29         | 85,3 | 2,16                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 12,09        | 0,073         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,228        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,29         | 0,3597         | 0,7937                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,10         | 0,3783       |
|       |      | A/H3                                     | 173      | 46,0 | 145        | 83,8 | 180                | 47,5 | 144        | 80,0 | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,23         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,118        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,16         | 0,3520         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,05         | 0,3530       |
|       |      | B  | 158      | 42,0 | 130        | 82,3 | 138                | 36,4 | 114        | 82,6 | 0,98                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,78         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,084        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,80                              | 1,11         | 0,9406         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,9407       |
|       |      | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 14                 | 3,7  | 12         | 85,7 | 0,75                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,39         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,331        | 0,254        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,67                              | 1,36         | 0,7952         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,49         | 0,7961       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2       | A  | 200      | 53,2 | 170        | 85,0  | 214                 | 56,5 | 173        | 80,8 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,25         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,114        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,15         | 0,2608         | 0,6798                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,04         | 0,2625       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 130        | 82,3  | 138                 | 36,4 | 114        | 82,6 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,78         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,084        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,11         | 0,9406         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,12         | 0,9407       |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 9          | 81,8  | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,39         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,331        | 0,254        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,67                               | 1,36         | 0,7952         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,49         | 0,7961       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 170      | 45,2 | 144        | 84,7  | 147                 | 38,8 | 116        | 78,9 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,63         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,143        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,19         | 0,1867         | 0,2481                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,03         | 0,1810       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 198      | 52,7 | 164        | 82,8  | 219                 | 57,8 | 183        | 83,6 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,59         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,079        | 0,065        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8416         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,8416       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 56         | 83,6  | 62                  | 16,4 | 51         | 82,3 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,75         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,117        | 0,143        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,19         | 0,8419         | 0,9046                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,15         | 0,8423       |
|       |  | No   | 302      | 80,3 | 253        | 83,8  | 304                 | 80,2 | 248        | 81,6 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,78         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,038        | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,4753         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,4755       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 115        | 86,5  | 131                 | 34,6 | 111        | 84,7 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,29         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,102        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,6885         | 0,9971                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,08         | 0,6889       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 86         | 79,6  | 93                  | 24,5 | 73         | 78,5 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,12         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,102        | 0,124        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,17         | 0,8439         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,14         | 0,8439       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 68         | 84,0  | 101                 | 26,6 | 83         | 82,2 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,48         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,127        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,17         | 0,7506         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,12         | 0,7526       |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 40         | 85,1  | 41                  | 10,8 | 32         | 78,0 | 1,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 4,79         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,233        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,33         | 0,4001         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,12         | 0,3945       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 79         | 87,8  | 95                  | 25,1 | 79         | 83,2 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 3,33         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,147        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,19         | 0,3727         | 0,5944                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,07         | 0,3750       |
|       |  | No   | 279      | 74,2 | 230        | 82,4  | 271                 | 71,5 | 220        | 81,2 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,68         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,052        | 0,077        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,7027         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7028       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 61         | 83,6  | 65                  | 17,2 | 52         | 80,0 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 3,03         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,094        | 0,165        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,22         | 0,5902         | 0,8048                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,12         | 0,5890       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Only age factor (>= 65 years)                                    | 34       | 9,0  | 27         | 79,4 | 30                  | 7,9  | 25         | 83,3 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 2,75         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,230       | 0,151        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,20         | 0,6868         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,33         | 0,6907       |
|       |      | Other  | 262      | 69,7 | 221        | 84,4 | 271                 | 71,5 | 222        | 81,9 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,87         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4533         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4541       |
|       |      | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 146      | 38,8 | 122        | 83,6 | 141                 | 37,2 | 114        | 80,9 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,21         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,116        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,15         | 0,5489         | 0,8486                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,08         | 0,5488       |
|       |      | No   | 223      | 59,3 | 187        | 83,9 | 225                 | 59,4 | 185        | 82,2 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,84         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,086        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6449         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,6453       |
|       |      | High-risk factor - Endocrine disorders                           |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 119      | 31,6 | 104        | 87,4 | 120                 | 31,7 | 102        | 85,0 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,56         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,063       | 0,111        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,14         | 0,5916         | 0,9515                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,08         | 0,5923       |
|       |      | No   | 250      | 66,5 | 205        | 82,0 | 246                 | 64,9 | 197        | 80,1 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,78         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5859         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5860       |
|       |      | High-risk factor - Compromised immune system                     |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 15       | 4,0  | 14         | 93,3 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 7,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 69,49        | 0,267         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,537        | 1,40          | Algorithm converged. | 0,95                               | 2,05         | 0,0847         | 0,0722                        | 0,71     | Algorithm converged. | 0,49               | 1,05         | 0,0726       |
|       |      | No   | 354      | 94,1 | 295        | 83,3 | 351                 | 92,6 | 289        | 82,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,59         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,066        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,7256         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7257       |
|       |      | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 5,64         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,216       | 0,181        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,23         | 0,8605         | 0,6648                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,28         | 0,8591       |
|       |      | No   | 353      | 93,9 | 295        | 83,6 | 338                 | 89,2 | 274        | 81,1 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,76         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,3891         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3885       |
|       |      | High-risk factor - Heart disease                                 |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 43       | 11,4 | 37         | 86,0 | 49                  | 12,9 | 44         | 89,8 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 2,48         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,171       | 0,096        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,12         | 0,5847         | 0,3550                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,22         | 0,5823       |
|       |      | No   | 326      | 86,7 | 272        | 83,4 | 317                 | 83,6 | 255        | 80,4 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,83         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,030       | 0,089        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3246         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3240       |
|       |      | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 107      | 28,5 | 88         | 82,2 | 95                  | 25,1 | 77         | 81,1 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 2,21         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,095       | 0,119        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,16         | 0,8275         | 0,8499                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,12         | 0,8276       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No                   | 262      | 69,7 | 221        | 84,4 | 271                 | 71,5 | 222        | 81,9 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 1,87         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,039        | 0,088        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,4533         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4541       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 4,39         | -0,114        | Algorithm converged. | -0,527        | 0,300        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,55         | 0,5913         | 0,5345                        | 1,18     | Algorithm converged. | 0,65               | 2,15         | 0,6086       |
|           |   | No                   | 358      | 95,2 | 302        | 84,4 | 358                 | 94,5 | 293        | 81,8 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,77         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,080        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,3697         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,3698       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 39         | 84,8 | 53                  | 14,0 | 46         | 86,8 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 2,63         | -0,020        | Algorithm converged. | -0,158        | 0,118        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,15         | 0,7759         | 0,5253                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,20         | 0,7758       |
|           |   | No                   | 323      | 85,9 | 270        | 83,6 | 313                 | 82,6 | 253        | 80,8 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,82         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,032        | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,3634         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,3629       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 25         | 75,8 | 44                  | 11,6 | 32         | 72,7 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 3,30         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,166        | 0,227        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,36         | 0,7623         | 0,8768                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,25         | 0,7656       |
|           |   | No                   | 336      | 89,4 | 284        | 84,5 | 322                 | 85,0 | 267        | 82,9 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,70         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,040        | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,5776         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5774       |
| 204 Hours | All   | n/a                  | 369      | 98,1 | 153        | 41,5 | 366                 | 96,6 | 173        | 47,3 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,06         | -0,058        | Algorithm converged. | -0,130        | 0,014        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,03         | 0,1141         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,34         | 0,1135       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 82         | 44,6 | 183                 | 48,3 | 84         | 45,9 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,43         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,115        | 0,088        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,22         | 0,7970         | 0,2118                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,29         | 0,7973       |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 71         | 38,4 | 183                 | 48,3 | 89         | 48,6 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,00         | -0,103        | Algorithm converged. | -0,203        | -0,002       | 0,79          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,00         | 0,0488         |                               | 1,27     | Algorithm converged. | 1,00               | 1,60         | 0,0475       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 6          | 46,2 | 17                  | 4,5  | 8          | 47,1 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 4,10         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,369        | 0,351        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,45                               | 2,13         | 0,9608         | 0,8112                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,47               | 2,21         | 0,9614       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 110        | 44,2 | 254                 | 67,0 | 122        | 48,0 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,22         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,126        | 0,049        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,11         | 0,3865         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,31         | 0,3864       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 81       | 21,5 | 27         | 33,3 | 73                  | 19,3 | 32         | 43,8 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,23         | -0,105        | Algorithm converged. | -0,258        | 0,048        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,51                               | 1,14         | 0,1827         |                               | 1,32     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,97         | 0,1821       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 10         | 38,5 | 22                  | 5,8  | 11         | 50,0 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 1,97         | -0,115        | Algorithm converged. | -0,396        | 0,165        | 0,77          | Algorithm converged. | 0,41                               | 1,46         | 0,4225         |                               | 1,30     | Algorithm converged. | 0,68               | 2,47         | 0,4269       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 178      | 47,6 | 75         | 41,9 | 188                 | 49,6 | 87         | 46,3 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 1,26         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,145        | 0,058        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,14         | 0,3997         | 0,7017                        | 1,10     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,39         | 0,3993       |
|       |  | >= 15               | 190      | 50,5 | 78         | 41,1 | 178                 | 47,0 | 86         | 48,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,13         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,174        | 0,029        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,07         | 0,1620         |                               | 1,18     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,48         | 0,1619       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 151      | 40,2 | 52         | 34,4 | 140                 | 36,9 | 68         | 48,6 | 0,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 0,89         | -0,141        | Algorithm converged. | -0,254        | -0,029       | 0,71          | Algorithm converged. | 0,54                               | 0,94         | 0,0155         | 0,0498                        | 1,41     | Algorithm converged. | 1,07               | 1,86         | 0,0146       |
|       |  | Rest of the world   | 218      | 58,0 | 101        | 46,3 | 226                 | 59,6 | 105        | 46,5 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,44         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,094        | 0,091        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,22         | 0,9781         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,22         | 0,9781       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 229      | 60,9 | 83         | 36,2 | 216                 | 57,0 | 104        | 48,1 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 0,89         | -0,119        | Algorithm converged. | -0,210        | -0,028       | 0,75          | Algorithm converged. | 0,60                               | 0,94         | 0,0116         | 0,0269                        | 1,33     | Algorithm converged. | 1,07               | 1,66         | 0,0111       |
|       |  | >= 80 kg            | 140      | 37,2 | 70         | 50,0 | 150                 | 39,6 | 69         | 46,0 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,86         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,075        | 0,155        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,38         | 0,4955         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,17         | 0,4964       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 12         | 44,4 | 34                  | 9,0  | 15         | 44,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 2,80         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,248        | 0,254        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,57                               | 1,78         | 0,9796         | 0,8093                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,56               | 1,75         | 0,9798       |
|       |  | A/H3                | 173      | 46,0 | 62         | 35,8 | 180                 | 47,5 | 81         | 45,0 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,05         | -0,092        | Algorithm converged. | -0,194        | 0,010        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,03         | 0,0821         |                               | 1,26     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,62         | 0,0801       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 74         | 46,8 | 138                 | 36,4 | 70         | 50,7 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,35         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,153        | 0,075        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,17         | 0,5036         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,37         | 0,5050       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 14                  | 3,7  | 7          | 50,0 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 4,06         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,439        | 0,348        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,40                               | 2,09         | 0,8225         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,48               | 2,53         | 0,8249       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 200      | 53,2 | 74         | 37,0 | 214                 | 56,5 | 96         | 44,9 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,07         | -0,079        | Algorithm converged. | -0,173        | 0,016        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,04         | 0,1067         | 0,7956                        | 1,21     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,53         | 0,1047       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 74         | 46,8 | 138                 | 36,4 | 70         | 50,7 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,35         | -0,039        | Algorithm converged. | -0,153        | 0,075        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,17         | 0,5036         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,37         | 0,5050       |
|       |  | Miscellaneous       | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 14                  | 3,7  | 7          | 50,0 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 4,06         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,439        | 0,348        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,40                               | 2,09         | 0,8225         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,48               | 2,53         | 0,8249       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 170      | 45,2 | 75         | 44,1 | 147                 | 38,8 | 60         | 40,8 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,79         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,076        | 0,142        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,40         | 0,5545         | 0,0408                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,20         | 0,5540       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 198      | 52,7 | 78         | 39,4 | 219                 | 57,8 | 113        | 51,6 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41                     | 0,90         | -0,122        | Algorithm converged. | -0,217        | -0,027       | 0,76          | Algorithm converged. | 0,62                               | 0,95         | 0,0140         |                               | 1,31     | Algorithm converged. | 1,06               | 1,62         | 0,0126       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 25         | 37,3 | 62                  | 16,4 | 33         | 53,2 | 0,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 1,06         | -0,159        | Algorithm converged. | -0,329       | 0,011        | 0,70          | Algorithm converged. | 0,48                               | 1,03         | 0,0730         | 0,2078                        | 1,43     | Algorithm converged. | 0,97               | 2,10         | 0,0706       |
|       |   | No   | 302      | 80,3 | 128        | 42,4 | 304                 | 80,2 | 140        | 46,1 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,19         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,116       | 0,042        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,10         | 0,3638         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,30         | 0,3637       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 52         | 39,1 | 131                 | 34,6 | 63         | 48,1 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,13         | -0,090        | Algorithm converged. | -0,209       | 0,029        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,07         | 0,1427         | 0,0104                        | 1,23     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,62         | 0,1414       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 34         | 31,5 | 93                  | 24,5 | 45         | 48,4 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 0,87         | -0,169        | Algorithm converged. | -0,303       | -0,035       | 0,65          | Algorithm converged. | 0,46                               | 0,92         | 0,0156         |                               | 1,54     | Algorithm converged. | 1,08               | 2,18         | 0,0147       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 42         | 51,9 | 101                 | 26,6 | 40         | 39,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 2,96         | 0,122         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,267        | 1,31          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,80         | 0,0983         |                               | 0,76     | Algorithm converged. | 0,55               | 1,05         | 0,0998       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 25         | 53,2 | 41                  | 10,8 | 25         | 61,0 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 1,70         | -0,078        | Algorithm converged. | -0,284       | 0,129        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,25         | 0,4611         |                               | 1,15     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,65         | 0,4647       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 90       | 23,9 | 29         | 32,2 | 95                  | 25,1 | 48         | 50,5 | 0,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 0,85         | -0,183        | Algorithm converged. | -0,322       | -0,044       | 0,64          | Algorithm converged. | 0,45                               | 0,91         | 0,0142         | 0,0408                        | 1,57     | Algorithm converged. | 1,09               | 2,25         | 0,0118       |
|       |   | No   | 279      | 74,2 | 124        | 44,4 | 271                 | 71,5 | 125        | 46,1 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,31         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,100       | 0,066        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,16         | 0,6921         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,25         | 0,6924       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 23         | 31,5 | 65                  | 17,2 | 29         | 44,6 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 1,14         | -0,131        | Algorithm converged. | -0,292       | 0,030        | 0,71          | Algorithm converged. | 0,46                               | 1,09         | 0,1156         | 0,5330                        | 1,42     | Algorithm converged. | 0,92               | 2,18         | 0,1140       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 14         | 41,2 | 30                  | 7,9  | 14         | 46,7 | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 2,15         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,298       | 0,188        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,51                               | 1,54         | 0,6583         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,97         | 0,6611       |
|       |   | Other  | 262      | 69,7 | 116        | 44,3 | 271                 | 71,5 | 130        | 48,0 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,21         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,048        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,11         | 0,3929         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,30         | 0,3926       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 63         | 43,2 | 141                 | 37,2 | 72         | 51,1 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,16         | -0,079        | Algorithm converged. | -0,194       | 0,036        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,08         | 0,1807         | 0,7104                        | 1,18     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,51         | 0,1801       |
|       |   | No   | 223      | 59,3 | 90         | 40,4 | 225                 | 59,4 | 101        | 44,9 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,21         | -0,045        | Algorithm converged. | -0,137       | 0,046        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,12         | 0,3332         |                               | 1,11     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,38         | 0,3329       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 119      | 31,6 | 49         | 41,2 | 120                 | 31,7 | 58         | 48,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,25         | -0,072        | Algorithm converged. | -0,197       | 0,054        | 0,85          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,13         | 0,2678         | 0,8048                        | 1,17     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,56         | 0,2669       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 250      | 66,5 | 104        | 41,6 | 246                 | 64,9 | 115        | 46,7 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,16         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,139        | 0,036        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,09         | 0,2491         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,37         | 0,2488       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 3          | 20,0 | 15                  | 4,0  | 4          | 26,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 3,79         | -0,067        | Algorithm converged. | -0,368        | 0,235        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,20                               | 2,79         | 0,6680         | -                             | 1,33     | Algorithm converged. | 0,36               | 4,97         | 0,6713       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 150        | 42,4 | 351                 | 92,6 | 169        | 48,1 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,07         | -0,058        | Algorithm converged. | -0,131        | 0,016        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,04         | 0,1243         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,34         | 0,1237       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 5          | 31,3 | 28                  | 7,4  | 14         | 50,0 | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 1,65         | -0,188        | Algorithm converged. | -0,481        | 0,106        | 0,63          | Algorithm converged. | 0,28                               | 1,41         | 0,2588         | 0,3776                        | 1,60     | Algorithm converged. | 0,71               | 3,62         | 0,2325       |
|       |  | No    | 353      | 93,9 | 148        | 41,9 | 338                 | 89,2 | 159        | 47,0 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,10         | -0,051        | Algorithm converged. | -0,125        | 0,023        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,05         | 0,1765         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,33         | 0,1765       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 20         | 46,5 | 49                  | 12,9 | 27         | 55,1 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 1,61         | -0,086        | Algorithm converged. | -0,290        | 0,118        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,27         | 0,4158         | 0,8313                        | 1,18     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,78         | 0,4134       |
|       |  | No    | 326      | 86,7 | 133        | 40,8 | 317                 | 83,6 | 146        | 46,1 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,10         | -0,053        | Algorithm converged. | -0,129        | 0,024        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,06         | 0,1791         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,35         | 0,1789       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 107      | 28,5 | 37         | 34,6 | 95                  | 25,1 | 43         | 45,3 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 1,13         | -0,107        | Algorithm converged. | -0,242        | 0,028        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,54                               | 1,08         | 0,1226         | 0,3385                        | 1,31     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,84         | 0,1222       |
|       |  | No    | 262      | 69,7 | 116        | 44,3 | 271                 | 71,5 | 130        | 48,0 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,21         | -0,037        | Algorithm converged. | -0,122        | 0,048        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,11         | 0,3929         |                               | 1,08     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,30         | 0,3926       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 6          | 54,5 | 8                   | 2,1  | 4          | 50,0 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,19                     | 7,44         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,409        | 0,500        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,45                               | 2,63         | 0,8460         | 0,6134                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,38               | 2,21         | 0,8488       |
|       |  | No    | 358      | 95,2 | 147        | 41,1 | 358                 | 94,5 | 169        | 47,2 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,05         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,134        | 0,011        | 0,87          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,03         | 0,0987         |                               | 1,15     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,36         | 0,0980       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 15         | 32,6 | 53                  | 14,0 | 24         | 45,3 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 1,33         | -0,127        | Algorithm converged. | -0,317        | 0,064        | 0,72          | Algorithm converged. | 0,43                               | 1,20         | 0,2071         | 0,4160                        | 1,39     | Algorithm converged. | 0,83               | 2,31         | 0,2003       |
|       |  | No    | 323      | 85,9 | 138        | 42,7 | 313                 | 82,6 | 149        | 47,6 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,12         | -0,049        | Algorithm converged. | -0,126        | 0,028        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,07         | 0,2168         |                               | 1,11     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,32         | 0,2167       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 13         | 39,4 | 44                  | 11,6 | 22         | 50,0 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 1,62         | -0,106        | Algorithm converged. | -0,329        | 0,117        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,32         | 0,3653         | 0,6615                        | 1,27     | Algorithm converged. | 0,76               | 2,13         | 0,3581       |
|           |   | No                   | 336      | 89,4 | 140        | 41,7 | 322                 | 85,0 | 151        | 46,9 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,10         | -0,052        | Algorithm converged. | -0,128        | 0,024        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,06         | 0,1775         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,34         | 0,1774       |
| 216 Hours | All   | n/a                  | 369      | 98,1 | 178        | 48,2 | 366                 | 96,6 | 158        | 43,2 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,64         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,123        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,31         | 0,1686         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,05         | 0,1681       |
|           | Sex   | Male                 | 184      | 48,9 | 86         | 46,7 | 183                 | 48,3 | 77         | 42,1 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,82         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,148        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,40         | 0,3695         | 0,9438                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,13         | 0,3694       |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 92         | 49,7 | 183                 | 48,3 | 81         | 44,3 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 1,88         | 0,055         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,157        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,40         | 0,2945         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,11         | 0,2941       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 4          | 30,8 | 17                  | 4,5  | 7          | 41,2 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 2,91         | -0,104        | Algorithm converged. | -0,447        | 0,239        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,28                               | 2,02         | 0,5656         | 0,6213                        | 1,34     | Algorithm converged. | 0,50               | 3,62         | 0,5644       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 118        | 47,4 | 254                 | 67,0 | 111        | 43,7 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 1,65         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,124        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,31         | 0,4065         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,12         | 0,4067       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 81       | 21,5 | 43         | 53,1 | 73                  | 19,3 | 33         | 45,2 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,59         | 0,079         | Algorithm converged. | -0,079        | 0,236        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,63         | 0,3326         |                               | 0,85     | Algorithm converged. | 0,62               | 1,18         | 0,3303       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 13         | 50,0 | 22                  | 5,8  | 7          | 31,8 | 2,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 6,98         | 0,182         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,455        | 1,57          | Algorithm converged. | 0,76                               | 3,24         | 0,2201         |                               | 0,64     | Algorithm converged. | 0,31               | 1,31         | 0,2078       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 179      | 47,6 | 90         | 50,3 | 188                 | 49,6 | 84         | 44,7 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 1,89         | 0,056         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,158        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,40         | 0,2834         | 0,9506                        | 0,89     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,10         | 0,2836       |
|           |   | >= 15                | 190      | 50,5 | 88         | 46,3 | 178                 | 47,0 | 74         | 41,6 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,83         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,149        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,40         | 0,3612         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,13         | 0,3604       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 151      | 40,2 | 88         | 58,3 | 140                 | 36,9 | 66         | 47,1 | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 2,49         | 0,111         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,225        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,54         | 0,0604         | 0,2153                        | 0,81     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,01         | 0,0577       |
|           |   | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 90         | 41,3 | 226                 | 59,6 | 92         | 40,7 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,50         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,086        | 0,097        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,27         | 0,9017         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,23         | 0,9018       |
|           | Body weight                                   | < 80 kg              | 229      | 60,9 | 116        | 50,7 | 216                 | 57,0 | 94         | 43,5 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,94         | 0,071         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,164        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,42         | 0,1339         | 0,4947                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,05         | 0,1322       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | >= 80 kg                                 | 140      | 37,2 | 62         | 44,3 | 150                 | 39,6 | 64         | 42,7 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,70         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,098        | 0,130        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,35         | 0,7810         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,25         | 0,7814       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 14         | 51,9 | 34                  | 9,0  | 11         | 32,4 | 2,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 6,38         | 0,195         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,440        | 1,60          | Algorithm converged. | 0,87                               | 2,94         | 0,1277         | 0,2453                        | 0,62     | Algorithm converged. | 0,34               | 1,14         | 0,1272       |
|       |  | A/H3                                     | 173      | 46,0 | 92         | 53,2 | 180                 | 47,5 | 78         | 43,3 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,98                     | 2,26         | 0,098         | Algorithm converged. | -0,005        | 0,202        | 1,23          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,53         | 0,0655         |                               | 0,81     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,01         | 0,0646       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 67         | 42,4 | 138                 | 36,4 | 61         | 44,2 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,47         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,131        | 0,095        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,25         | 0,7553         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,35         | 0,7559       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 3,07         | -0,117        | Algorithm converged. | -0,509        | 0,275        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,36                               | 1,75         | 0,5704         |                               | 1,26     | Algorithm converged. | 0,57               | 2,77         | 0,5694       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 200      | 53,2 | 106        | 53,0 | 214                 | 56,5 | 89         | 41,6 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,07                     | 2,34         | 0,114         | Algorithm converged. | 0,018         | 0,210        | 1,27          | Algorithm converged. | 1,04                               | 1,57         | 0,0208         | 0,1631                        | 0,78     | Algorithm converged. | 0,64               | 0,96         | 0,0203       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 67         | 42,4 | 138                 | 36,4 | 61         | 44,2 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 1,47         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,131        | 0,095        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,25         | 0,7553         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,35         | 0,7559       |
|       |  | Miscellaneous                            | 11       | 2,9  | 5          | 45,5 | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 3,07         | -0,117        | Algorithm converged. | -0,509        | 0,275        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,36                               | 1,75         | 0,5704         |                               | 1,26     | Algorithm converged. | 0,57               | 2,77         | 0,5694       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 170      | 45,2 | 81         | 47,6 | 147                 | 38,8 | 70         | 47,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,56         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,110        | 0,111        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,26         | 0,9960         | 0,2213                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,26         | 0,9960       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 198      | 52,7 | 97         | 49,0 | 219                 | 57,8 | 88         | 40,2 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 2,11         | 0,088         | Algorithm converged. | -0,007        | 0,183        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,51         | 0,0711         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,02         | 0,0710       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 0          | 0,0  | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 37         | 55,2 | 62                  | 16,4 | 22         | 35,5 | 2,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,10                     | 4,56         | 0,197         | Algorithm converged. | 0,029         | 0,366        | 1,56          | Algorithm converged. | 1,04                               | 2,32         | 0,0298         | 0,0644                        | 0,64     | Algorithm converged. | 0,43               | 0,96         | 0,0251       |
|       |  | No                                       | 302      | 80,3 | 141        | 46,7 | 304                 | 80,2 | 136        | 44,7 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 1,49         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,060        | 0,099        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,24         | 0,6297         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,14         | 0,6299       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 133      | 35,4 | 65         | 48,9 | 131                 | 34,6 | 60         | 45,8 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,83         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,090        | 0,151        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,38         | 0,6177         | 0,0194                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,21         | 0,6180       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 28,7 | 65         | 60,2 | 93                  | 24,5 | 40         | 43,0 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,14                     | 3,52         | 0,172         | Algorithm converged. | 0,035         | 0,308        | 1,40          | Algorithm converged. | 1,06                               | 1,85         | 0,0186         |                               | 0,71     | Algorithm converged. | 0,54               | 0,95         | 0,0153       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 81       | 21,5 | 27         | 33,3 | 101                 | 26,6 | 46         | 45,5 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,10         | -0,122        | Algorithm converged. | -0,263        | 0,019        | 0,73          | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,06         | 0,1024         |                               | 1,37     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,99         | 0,0958       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |                      |              |               |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               | CMH Test      |                    |                      |              |               |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 21         | 44,7 | 41                 | 10,8 | 12         | 29,3 | 1,95                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 4,73         | 0,154         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,353        | 1,53          | Algorithm converged. | 0,86                              | 2,71         | 0,1475         |                               |               | 0,66               | Algorithm converged. | 0,37         | 1,16          | 0,1385 |
|       | Vaccination status   | Yes  | 90       | 23,9 | 49         | 54,4 | 95                 | 25,1 | 47         | 49,5 | 1,22                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,18         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,094        | 0,194        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,83                              | 1,45         | 0,4989         | 0,8823                        |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,69         | 1,20          | 0,5000 |
|       |  | No   | 279      | 74,2 | 129        | 46,2 | 271                | 71,5 | 111        | 41,0 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 1,74         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,136        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,37         | 0,2134         |                               |               | 0,89               | Algorithm converged. | 0,73         | 1,07          | 0,2126 |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 39         | 53,4 | 65                 | 17,2 | 26         | 40,0 | 1,72                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 3,38         | 0,134         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,299        | 1,34          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,93         | 0,1220         | 0,5562                        |               | 0,75               | Algorithm converged. | 0,52         | 1,08          | 0,1161 |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 17         | 50,0 | 30                 | 7,9  | 14         | 46,7 | 1,14                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 3,05         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,212        | 0,279        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,64                              | 1,78         | 0,7906         |                               |               | 0,93               | Algorithm converged. | 0,56         | 1,55          | 0,7916 |
|       |  | Other  | 262      | 69,7 | 122        | 46,6 | 271                | 71,5 | 118        | 43,5 | 1,13                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,59         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,115        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,29         | 0,4833         |                               |               | 0,94               | Algorithm converged. | 0,78         | 1,13          | 0,4836 |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 71         | 48,6 | 141                | 37,2 | 61         | 43,3 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,98         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,061        | 0,169        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,45         | 0,3631         | 0,9521                        |               | 0,89               | Algorithm converged. | 0,63         | 1,14          | 0,3625 |
|       |  | No   | 223      | 59,3 | 107        | 48,0 | 225                | 59,4 | 97         | 43,1 | 1,22                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 1,77         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,141        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,36         | 0,3013         |                               |               | 0,90               | Algorithm converged. | 0,73         | 1,10          | 0,3012 |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 119      | 31,6 | 56         | 47,1 | 120                | 31,7 | 47         | 39,2 | 1,38                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,31         | 0,079         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,204        | 1,20          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,61         | 0,2200         | 0,5529                        |               | 0,83               | Algorithm converged. | 0,62         | 1,12          | 0,2190 |
|       |  | No   | 250      | 66,5 | 122        | 48,8 | 246                | 64,9 | 111        | 45,1 | 1,16                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 1,65         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,125        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,30         | 0,4124         |                               |               | 0,92               | Algorithm converged. | 0,77         | 1,12          | 0,4123 |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 7          | 46,7 | 15                 | 4,0  | 4          | 26,7 | 2,41                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 11,10        | 0,200         | Algorithm converged. | -0,137        | 0,537        | 1,75          | Algorithm converged. | 0,64                              | 4,75         | 0,2720         | 0,3528                        |               | 0,57               | Algorithm converged. | 0,21         | 1,55          | 0,2638 |
|       |  | No   | 354      | 94,1 | 171        | 48,3 | 351                | 92,6 | 154        | 43,9 | 1,20                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 1,61         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,029        | 0,118        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,29         | 0,2387         |                               |               | 0,91               | Algorithm converged. | 0,77         | 1,07          | 0,2384 |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 16       | 4,3  | 7          | 43,8 | 28                 | 7,4  | 14         | 50,0 | 0,78                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 2,67         | -0,063        | Algorithm converged. | -0,368        | 0,243        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,45                              | 1,71         | 0,6951         | 0,4411                        |               | 1,14               | Algorithm converged. | 0,59         | 2,23          | 0,6931 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |        | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |                    |              |              |
|-----------|---|--------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               | p-value (cmh) |                      |                    |              |              |
|           |   |        | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No     | 353      | 93,9 | 171        | 48,4 | 338                | 89,2 | 144        | 42,6 | 1,27                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,94                     | 1,71         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,016        | 0,133        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,34         | 0,1248         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,75               | 1,04         | 0,1237       |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 43       | 11,4 | 22         | 51,2 | 49                 | 12,9 | 19         | 38,8 | 1,65                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 3,79         | 0,124         | Algorithm converged. | -0,078        | 0,326        | 1,32          | Algorithm converged. | 0,84                              | 2,08         | 0,2347         | 0,4432                        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,48               | 1,20         | 0,2355       |
|           |   | No     | 326      | 86,7 | 156        | 47,9 | 317                | 83,6 | 139        | 43,8 | 1,18                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 1,60         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,037        | 0,117        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,29         | 0,3091         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77               | 1,08         | 0,3087       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 107      | 28,5 | 56         | 52,3 | 95                 | 25,1 | 40         | 42,1 | 1,51                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,63         | 0,102         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,239        | 1,24          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,67         | 0,1514         | 0,3989                        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,60               | 1,08         | 0,1471       |
|           |   | No     | 262      | 69,7 | 122        | 46,6 | 271                | 71,5 | 118        | 43,5 | 1,13                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 1,59         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,115        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,29         | 0,4833         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,78               | 1,13         | 0,4836       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 11       | 2,9  | 4          | 36,4 | 8                  | 2,1  | 3          | 37,5 | 0,95                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 6,28         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,451        | 0,428        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,30                              | 3,18         | 0,9595         | -                             | 1,03          | Algorithm converged. | 0,31               | 3,38         | 0,9606       |
|           |   | No     | 358      | 95,2 | 174        | 48,6 | 358                | 94,5 | 155        | 43,3 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,92                     | 1,66         | 0,053         | Algorithm converged. | -0,020        | 0,126        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,32         | 0,1550         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,76               | 1,04         | 0,1545       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 46       | 12,2 | 25         | 54,3 | 53                 | 14,0 | 28         | 52,8 | 1,06                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 2,35         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,182        | 0,212        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,71                              | 1,49         | 0,8799         | 0,6188                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,67               | 1,40         | 0,8806       |
|           |   | No     | 323      | 85,9 | 153        | 47,4 | 313                | 82,6 | 130        | 41,5 | 1,27                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 1,73         | 0,058         | Algorithm converged. | -0,019        | 0,135        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,36         | 0,1401         |                               | 0,88          | Algorithm converged. | 0,74               | 1,04         | 0,1391       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 33       | 8,8  | 17         | 51,5 | 44                 | 11,6 | 21         | 47,7 | 1,16                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,87         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,188        | 0,263        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,69                              | 1,70         | 0,7411         | 0,8630                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,59               | 1,46         | 0,7438       |
|           |   | No     | 336      | 89,4 | 161        | 47,9 | 322                | 85,0 | 137        | 42,5 | 1,24                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 1,69         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,130        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,33         | 0,1679         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,75               | 1,05         | 0,1669       |
| 240 Hours | All   | n/a    | 370      | 98,4 | 327        | 88,4 | 366                | 96,6 | 321        | 87,7 | 1,07                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,66         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,040        | 0,054        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,06         | 0,7783         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,05         | 0,7784       |
|           | Sex   | Male   | 184      | 48,9 | 162        | 88,0 | 183                | 48,3 | 157        | 85,8 | 1,22                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,24         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,091        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,11         | 0,5228         | 0,5070                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5231       |
|           |   | Female | 186      | 49,5 | 165        | 88,7 | 183                | 48,3 | 164        | 89,6 | 0,91                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,76         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,072        | 0,054        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,06         | 0,7791         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,08         | 0,7794       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Age                                      | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170       | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,1740                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 249      | 66,2 | 225        | 90,4 | 254                 | 67,0 | 226        | 89,0 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,07         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,067        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,6098         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,6103       |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 82       | 21,8 | 67         | 81,7 | 73                  | 19,3 | 65         | 89,0 | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 1,38         | -0,073        | Algorithm converged. | -0,184       | 0,037        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,05         | 0,1959         |                               | 1,09     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,24         | 0,2013       |
|       |  | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                  | 5,8  | 15         | 68,2 | 3,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 16,05        | 0,203         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,433        | 1,30          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,78         | 0,1079         |                               | 0,77     | Algorithm converged. | 0,56               | 1,06         | 0,0881       |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 180      | 47,9 | 159        | 88,3 | 188                 | 49,6 | 162        | 86,2 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,25         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,090        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,11         | 0,5338         | 0,5197                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,5348       |
|       |  | >= 15                | 190      | 50,5 | 168        | 88,4 | 178                 | 47,0 | 159        | 89,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,75         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,073       | 0,055        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,06         | 0,7825         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,7831       |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 152      | 40,4 | 139        | 91,4 | 140                 | 36,9 | 127        | 90,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,45         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,08         | 0,8264         | 0,9485                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,8264       |
|       |  | Rest of the world    | 218      | 58,0 | 188        | 86,2 | 226                 | 59,6 | 194        | 85,8 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 1,77         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,068        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9037         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,9039       |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 230      | 61,2 | 204        | 88,7 | 216                 | 57,0 | 189        | 87,5 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,99         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,6971         | 0,7852                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,6969       |
|       |  | >= 80 kg             | 140      | 37,2 | 123        | 87,9 | 150                 | 39,6 | 132        | 88,0 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,00         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,076       | 0,074        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9702         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,09         | 0,9703       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 27       | 7,2  | 26         | 96,3 | 34                  | 9,0  | 31         | 91,2 | 2,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 25,66        | 0,051         | Algorithm converged. | -0,068       | 0,170        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,20         | 0,4032         | 0,2648                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,08         | 0,4262       |
|       |  | A/H3                 | 174      | 46,3 | 153        | 87,9 | 180                 | 47,5 | 150        | 83,3 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,66         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,119        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,2179         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2188       |
|       |  | B                    | 158      | 42,0 | 138        | 87,3 | 138                 | 36,4 | 127        | 92,0 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 1,30         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,116       | 0,022        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,03         | 0,1835         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,14         | 0,1897       |
|       |  | Miscellaneous        | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 14                  | 3,7  | 13         | 92,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 13,87        | -0,019        | Algorithm converged. | -0,236       | 0,197        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,24         | 0,8606         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,29         | 0,8614       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                    | 201      | 53,5 | 179        | 89,1 | 214                 | 56,5 | 181        | 84,6 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,64         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,110        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,13         | 0,1777         | 0,1649                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1796       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 138        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 127        | 92,0 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 1,30         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,116        | 0,022        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,03         | 0,1835         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,14         | 0,1897       |
|       |  | Miscellaneous  | 11       | 2,9  | 10         | 90,9  | 14                  | 3,7  | 13         | 92,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 13,87        | -0,019        | Algorithm converged. | -0,236        | 0,197        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,24         | 0,8606         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,29         | 0,8614       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 170      | 45,2 | 153        | 90,0  | 147                 | 38,8 | 127        | 86,4 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,82         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,108        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3249         | 0,2778                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3195       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 199      | 52,9 | 173        | 86,9  | 219                 | 57,8 | 194        | 88,6 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,54         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,079        | 0,046        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,05         | 0,6080         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,6072       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 60         | 89,6  | 62                  | 16,4 | 56         | 90,3 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 2,90         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,112        | 0,096        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,8844         | 0,7705                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,13         | 0,8850       |
|       |  | No   | 303      | 80,6 | 267        | 88,1  | 304                 | 80,2 | 265        | 87,2 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,77         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,062        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,07         | 0,7228         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,7230       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 133      | 35,4 | 122        | 91,7  | 131                 | 34,6 | 114        | 87,0 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 3,68         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,121        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,2165         | 0,2047                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2152       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 109      | 29,0 | 97         | 89,0  | 93                  | 24,5 | 80         | 86,0 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 3,04         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,121        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,15         | 0,5273         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,07         | 0,5240       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 81       | 21,5 | 68         | 84,0  | 101                 | 26,6 | 91         | 90,1 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 1,39         | -0,061        | Algorithm converged. | -0,160        | 0,037        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,05         | 0,2287         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,20         | 0,2160       |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 40         | 85,1  | 41                  | 10,8 | 36         | 87,8 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 2,72         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,170        | 0,116        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,14         | 0,7113         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,22         | 0,7145       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 90       | 23,9 | 76         | 84,4  | 95                  | 25,1 | 85         | 89,5 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 1,52         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,147        | 0,047        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,06         | 0,3128         | 0,1795                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,19         | 0,3102       |
|       |  | No   | 280      | 74,5 | 251        | 89,6  | 271                 | 71,5 | 236        | 87,1 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,17         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,028        | 0,079        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3501         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3493       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 74       | 19,7 | 60         | 81,1  | 65                  | 17,2 | 55         | 84,6 | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,90         | -0,035        | Algorithm converged. | -0,160        | 0,090        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,11         | 0,5802         | 0,6968                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,21         | 0,5836       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 34       | 9,0  | 30         | 88,2  | 30                  | 7,9  | 25         | 83,3 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 6,19         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,123        | 0,221        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,30         | 0,5786         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,77               | 1,16         | 0,5765       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Other | 262      | 69,7 | 237        | 90,5 | 271                 | 71,5 | 241        | 88,9 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,07         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,067        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5617         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5624       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 130        | 89,0 | 141                 | 37,2 | 129        | 91,5 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,66         | -0,024        | Algorithm converged. | -0,093       | 0,044        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,05         | 0,4841         | 0,2853                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,11         | 0,4854       |
|       |  | No    | 224      | 59,6 | 197        | 87,9 | 225                 | 59,4 | 192        | 85,3 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,17         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,089        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,4161         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,04         | 0,4164       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 119      | 31,6 | 105        | 88,2 | 120                 | 31,7 | 103        | 85,8 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,64         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,109        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,13         | 0,5806         | 0,6192                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,07         | 0,5813       |
|       |  | No    | 251      | 66,8 | 222        | 88,4 | 246                 | 64,9 | 218        | 88,6 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,71         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,058       | 0,054        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,06         | 0,9521         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,07         | 0,9522       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 10         | 66,7 | 15                  | 4,0  | 8          | 53,3 | 1,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 7,66         | 0,133         | Algorithm converged. | -0,214       | 0,481        | 1,25          | Algorithm converged. | 0,69                               | 2,26         | 0,4611         | 0,4597                        | 0,80     | Algorithm converged. | 0,44               | 1,45         | 0,4637       |
|       |  | No    | 355      | 94,4 | 317        | 89,3 | 351                 | 92,6 | 313        | 89,2 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,63         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,045       | 0,047        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,05         | 0,9583         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,05         | 0,9583       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 12         | 75,0 | 28                  | 7,4  | 25         | 89,3 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 1,87         | -0,143        | Algorithm converged. | -0,384       | 0,098        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,15         | 0,2713         | 0,1888                        | 1,19     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,62         | 0,2179       |
|       |  | No    | 354      | 94,1 | 315        | 89,0 | 338                 | 89,2 | 296        | 87,6 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,82         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,062        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,07         | 0,5650         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5647       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 40         | 93,0 | 49                  | 12,9 | 46         | 93,9 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 4,55         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,110       | 0,093        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,10         | 0,8691         | 0,7409                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,13         | 0,8692       |
|       |  | No    | 327      | 87,0 | 287        | 87,8 | 317                 | 83,6 | 275        | 86,8 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 1,74         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,062        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,07         | 0,6990         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,6990       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 108      | 28,7 | 90         | 83,3 | 95                  | 25,1 | 80         | 84,2 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 1,98         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,110       | 0,093        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,12         | 0,8656         | 0,6885                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,14         | 0,8661       |
|       |  | No    | 262      | 69,7 | 237        | 90,5 | 271                 | 71,5 | 241        | 88,9 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,07         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,067        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5617         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5624       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                   | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil                  |              |                |                               | CMH Test      |                      |   |              |               |        |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|--------|
|       |  |                   | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |   |              | Relative Risk  |                               |               |                      | CMH Test  |              |               |        |
| Visit | Name                                     | Level             | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (LR) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14             | 178      | 47,3 | 163        | 91,6  | 188                 | 49,6 | 164        | 87,2 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 3,14         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,106        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98  | 1,13         | 0,1774         | 0,9881                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,89  | 1,02         | 0,1793        |        |
|       |  | >= 15             | 189      | 50,3 | 168        | 88,9  | 177                 | 46,7 | 150        | 84,7 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,65         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,111        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97  | 1,14         | 0,2440         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88  | 1,03         | 0,2413        |        |
|       | Geographic region                        | Asia              | 150      | 39,9 | 140        | 93,3  | 139                 | 36,7 | 125        | 89,9 | 1,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,67                     | 3,66         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,030       | 0,098        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97  | 1,11         | 0,2992         | 0,7907                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90  | 1,03         | 0,2954        |        |
|       |  | Rest of the world | 217      | 57,7 | 191        | 88,0  | 226                 | 59,6 | 189        | 83,6 | 1,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,84                     | 2,47         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,109        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98  | 1,14         | 0,1855         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88  | 1,02         | 0,1865        |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 228      | 60,6 | 206        | 90,4  | 215                 | 56,7 | 184        | 85,6 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88                     | 2,82         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,013       | 0,108        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98  | 1,13         | 0,1254         | 0,7555                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88  | 1,02         | 0,1225        |        |
|       |  | >= 80 kg          | 139      | 37,0 | 125        | 89,9  | 150                 | 39,6 | 130        | 86,7 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 2,84         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,107        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95  | 1,13         | 0,3880         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89  | 1,05         | 0,3907        |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 27       | 7,2  | 25         | 92,6  | 34                  | 9,0  | 27         | 79,4 | 3,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 17,09        | 0,132         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,300        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,95  | 1,43         | 0,1356         | NE                            | 0,86          | Algorithm converged. | 0,70  | 1,05         | 0,1527        |        |
|       |  | A/H3              | 172      | 45,7 | 155        | 90,1  | 180                 | 47,5 | 154        | 85,6 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 2,95         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,114        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97  | 1,14         | 0,1907         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88  | 1,03         | 0,1921        |        |
|       |  | B                 | 158      | 42,0 | 141        | 89,2  | 138                 | 36,4 | 122        | 88,4 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53                     | 2,24         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,064       | 0,080        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93  | 1,09         | 0,8204         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91  | 1,07         | 0,8202        |        |
|       |  | Miscellaneous     | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                |                               |               |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,2042 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 199      | 52,9 | 180        | 90,5  | 214                 | 56,5 | 181        | 84,6 | 1,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,95                     | 3,15         | 0,059         | Algorithm converged. | -0,005       | 0,122        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99  | 1,15         | 0,0710         | NE                            | 0,94          | Algorithm converged. | 0,87  | 1,01         | 0,0726        |        |
|       |  | B                 | 158      | 42,0 | 141        | 89,2  | 138                 | 36,4 | 122        | 88,4 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53                     | 2,24         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,064       | 0,080        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93  | 1,09         | 0,8204         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91  | 1,07         | 0,8202        |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|-----------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|---------|--|--|--|----|--|--|--|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |              |                                   |                | Relative Risk                 |               |                      |                    |              |              |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                      | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | Miscellaneous  | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                 | 3,4  | 11         | 84,6 | *                                 |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |              |                                   |                |                               |               |                      |                    |              |              |         |  |  |  |    |  |  |  | 0,2042 |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 170      | 45,2 | 155        | 91,2  | 146                | 38,5 | 128        | 87,7 | 1,45                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 3,00         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,12                              | 0,3166         | 0,8428                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3105       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 196      | 52,1 | 175        | 89,3  | 219                | 57,8 | 186        | 84,9 | 1,48                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,65         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,108        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98         | 1,13                              | 0,1850         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1886       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                  | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                |   |                          |              |               | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                | NE             |                               | NE            | NE                   | NE                 | NE           |              |         |  |  |  | NE |  |  |  |        |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 59         | 88,1  | 62                 | 16,4 | 54         | 87,1 | 1,09                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 3,11         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,104       | 0,124        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,15                              | 0,8685         | 0,5483                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,13         | 0,8688       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | No   | 300      | 79,8 | 272        | 90,7  | 303                | 79,9 | 260        | 85,8 | 1,61                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,97                     | 2,66         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,003       | 0,100        | 1,06          | Algorithm converged. | 1,00         | 1,12                              | 0,0647         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,00         | 0,0644       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 132      | 35,1 | 122        | 92,4  | 130                | 34,3 | 115        | 88,5 | 1,59                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 3,69         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,111        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,13                              | 0,2769         | 0,9719                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2759       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 98         | 90,7  | 93                 | 24,5 | 82         | 88,2 | 1,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 3,25         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,060       | 0,111        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,13                              | 0,5567         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,07         | 0,5537       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 69         | 86,3  | 101                | 26,6 | 84         | 83,2 | 1,27                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 2,89         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,074       | 0,136        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,17                              | 0,5649         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85               | 1,09         | 0,5702       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | Missing  | 47       | 12,5 | 42         | 89,4  | 41                 | 10,8 | 33         | 80,5 | 2,04                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 6,81         | 0,089         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,239        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,33                              | 0,2551         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,75               | 1,08         | 0,2446       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 89       | 23,7 | 76         | 85,4  | 94                 | 24,8 | 85         | 90,4 | 0,62                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 1,53         | -0,050        | Algorithm converged. | -0,145       | 0,044        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,05                              | 0,2997         | 0,0281                        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,95               | 1,18         | 0,2968       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | No   | 278      | 73,9 | 255        | 91,7  | 271                | 71,5 | 229        | 84,5 | 2,03                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,19                     | 3,49         | 0,072         | Algorithm converged. | 0,018        | 0,126        | 1,09          | Algorithm converged. | 1,02         | 1,15                              | 0,0095         |                               | 0,92          | Algorithm converged. | 0,87               | 0,98         | 0,0089       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 63         | 86,3  | 65                 | 17,2 | 53         | 81,5 | 1,43                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 3,56         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,075       | 0,171        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,23                              | 0,4504         | 0,6082                        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,82               | 1,09         | 0,4472       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 32         | 97,0  | 29                 | 7,7  | 25         | 86,2 | 5,12                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 48,72        | 0,108         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,246        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,96         | 1,32                              | 0,1434         |                               | 0,89          | Algorithm converged. | 0,76               | 1,04         | 0,1235       |         |  |  |  |    |  |  |  |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Other | 261      | 69,4 | 236        | 90,4 | 271                 | 71,5 | 236        | 87,1 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,41         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,087        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2233         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,2243       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 146      | 38,8 | 133        | 91,1 | 141                 | 37,2 | 122        | 86,5 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 3,36         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2216         | 0,8957                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2195       |
|       |  | No    | 221      | 58,8 | 198        | 89,6 | 224                 | 59,1 | 192        | 85,7 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,54         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,022       | 0,100        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12         | 0,2142         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2144       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 118      | 31,4 | 105        | 89,0 | 120                 | 31,7 | 101        | 84,2 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 3,24         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,135        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,17         | 0,2767         | 0,8344                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,05         | 0,2772       |
|       |  | No    | 249      | 66,2 | 226        | 90,8 | 245                 | 64,6 | 213        | 86,9 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,60         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,094        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,11         | 0,1781         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,1771       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 15                  | 4,0  | 12         | 80,0 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 5,98         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,286       | 0,286        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,70                               | 1,43         | 1,0000         | 0,7910                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,43         | 1,0000       |
|       |  | No    | 352      | 93,6 | 319        | 90,6 | 350                 | 92,3 | 302        | 86,3 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,46         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,004       | 0,091        | 1,05          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,11         | 0,0728         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,00         | 0,0722       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 12         | 75,0 | 28                  | 7,4  | 26         | 92,9 | 0,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 1,44         | -0,179        | Algorithm converged. | -0,411       | 0,054        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,60                               | 1,09         | 0,1643         | 0,0383                        | 1,24     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,67         | 0,1007       |
|       |  | No    | 351      | 93,4 | 319        | 90,9 | 337                 | 88,9 | 288        | 85,5 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,06                     | 2,72         | 0,054         | Algorithm converged. | 0,006        | 0,102        | 1,06          | Algorithm converged. | 1,01                               | 1,12         | 0,0287         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,89               | 0,99         | 0,0275       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 39         | 90,7 | 49                  | 12,9 | 42         | 85,7 | 1,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 5,98         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,081       | 0,181        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,23         | 0,4575         | 0,8967                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,10         | 0,4648       |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 292        | 90,1 | 316                 | 83,4 | 272        | 86,1 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 2,40         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,010       | 0,091        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,11         | 0,1150         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,01         | 0,1138       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 95         | 89,6 | 94                  | 24,8 | 78         | 83,0 | 1,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 4,04         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,162        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,21         | 0,1783         | 0,5408                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,04         | 0,1710       |
|       |  | No    | 261      | 69,4 | 236        | 90,4 | 271                 | 71,5 | 236        | 87,1 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,41         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,020       | 0,087        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2233         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,2243       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit | Name                                     | Level               | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (1r) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 178      | 47,3 | 164        | 92,1  | 188                 | 49,6 | 165        | 87,8 | 1,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 3,28         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,12         | 0,1645         | 0,5405        | 0,95                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,02         | 0,1664       |
|       |  | >= 15               | 189      | 50,3 | 165        | 87,3  | 178                 | 47,0 | 153        | 86,0 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 2,05         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,083        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,7051         |               | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7050       |
|       | Geographic region                        | Asia                | 150      | 39,9 | 140        | 93,3  | 139                 | 36,7 | 128        | 92,1 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,93         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,6843         | 0,6087        | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6838       |
|       |  | Rest of the world   | 217      | 57,7 | 189        | 87,1  | 227                 | 59,9 | 190        | 83,7 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,23         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,100        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3109         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3121       |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 228      | 60,6 | 204        | 89,5  | 215                 | 56,7 | 184        | 85,6 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,53         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,100        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12         | 0,2173         | 0,5650        | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2149       |
|       |  | >= 80 kg            | 139      | 37,0 | 125        | 89,9  | 151                 | 39,8 | 134        | 88,7 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,39         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,059       | 0,083        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,7434         |               | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7444       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 27       | 7,2  | 24         | 88,9  | 34                  | 9,0  | 27         | 79,4 | 2,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 8,93         | 0,095         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,275        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,39         | 0,3085         | 0,6890        | 0,89                          | Algorithm converged. | 0,72               | 1,11         | 0,3247       |
|       |  | A/H3                | 172      | 45,7 | 157        | 91,3  | 180                 | 47,5 | 157        | 87,2 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 3,05         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,105        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2192         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,03         | 0,2208       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 139        | 88,0  | 139                 | 36,7 | 123        | 88,5 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,93         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,068        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8907         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,8910       |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |               | 0,94                          | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,7101       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 199      | 52,9 | 181        | 91,0  | 214                 | 56,5 | 184        | 86,0 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 3,05         | 0,050         | Algorithm converged. | -0,012       | 0,111        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,13         | 0,1134         | 0,5268        | 0,95                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,01         | 0,1155       |
|       |  | B                   | 158      | 42,0 | 139        | 88,0  | 139                 | 36,7 | 123        | 88,5 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,93         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,079       | 0,068        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8907         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,8910       |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |               | 0,94                          | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,7101       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 170      | 45,2 | 155        | 91,2  | 146                 | 38,5 | 126        | 86,3 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 3,33         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,119        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,14         | 0,1770         | 0,4225        | 0,95                          | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,1693       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 196      | 52,1 | 173        | 88,3  | 220                 | 58,0 | 192        | 87,3 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,98         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7575         |               | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7583       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE            | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 59         | 88,1 | 63                  | 16,6 | 55         | 87,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 3,05         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,106        | 0,121        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,15         | 0,8955         | 0,7034                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,13         | 0,8958       |
|       |   | No   | 300      | 79,8 | 270        | 90,0 | 303                 | 79,9 | 263        | 86,8 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,26         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,019        | 0,083        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2201         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,2202       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 132      | 35,1 | 119        | 90,2 | 130                 | 34,3 | 113        | 86,9 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,96         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,109        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,4130         | 0,5781                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,05         | 0,4128       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 97         | 89,8 | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 3,08         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,114        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,14         | 0,5680         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,07         | 0,5656       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 67         | 83,8 | 101                 | 26,6 | 88         | 87,1 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,75         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,138        | 0,070        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,09         | 0,5259         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,18         | 0,5210       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 46         | 97,9 | 41                  | 10,8 | 35         | 85,4 | 7,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 68,52        | 0,125         | Algorithm converged. | 0,009         | 0,241        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,31         | 0,0448         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,00         | 0,0315       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 89       | 23,7 | 79         | 88,8 | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 2,83         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,079        | 0,109        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,7501         | 0,7694                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,09         | 0,7511       |
|       |   | No   | 278      | 73,9 | 250        | 89,9 | 272                 | 71,8 | 236        | 86,8 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,30         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,085        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2487         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,2478       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 62         | 84,9 | 65                  | 17,2 | 54         | 83,1 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 2,86         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,104        | 0,141        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,18         | 0,7672         | 0,9576                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,13         | 0,7672       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 29                  | 7,7  | 24         | 82,8 | 1,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 6,26         | 0,051         | Algorithm converged. | -0,126        | 0,228        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,31         | 0,5733         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,16         | 0,5711       |
|       |   | Other  | 261      | 69,4 | 238        | 91,2 | 272                 | 71,8 | 240        | 88,2 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,43         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,09         | 0,2618         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,2631       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 133        | 91,1 | 141                 | 37,2 | 122        | 86,5 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 3,36         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2216         | 0,5397                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,2195       |
|       |   | No   | 221      | 58,8 | 196        | 88,7 | 225                 | 59,4 | 196        | 87,1 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,05         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,045        | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,6097         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6102       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 118      | 31,4 | 104        | 88,1 | 121                 | 31,9 | 104        | 86,0 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,59         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,063        | 0,107        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,13         | 0,6150         | 0,8817                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,08         | 0,6159       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                      |              |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 249      | 66,2 | 225        | 90,4 | 245                 | 64,6 | 214        | 87,3  | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 2,39         | 0,030         | Algorithm converged.  | -0,025        | 0,086        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,10         | 0,2880         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,03         | 0,2874       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 15                  | 4,0  | 11         | 73,3  | 2,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36                     | 15,45        | 0,133         | Algorithm converged.  | -0,149        | 0,416        | 1,18          | Algorithm converged.                                | 0,82                               | 1,70         | 0,3684         | 0,4419                        | 0,85     | Algorithm converged.                                | 0,59               | 1,22         | 0,3694       |
|       |  | No    | 352      | 93,6 | 316        | 89,8 | 351                 | 92,6 | 307        | 87,5  | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 2,01         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,024        | 0,070        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,08         | 0,3356         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,03         | 0,3356       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 28                  | 7,4  | 27         | 96,4  | 0,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 3,11         | -0,089        | Algorithm converged.  | -0,265        | 0,087        | 0,91          | Algorithm converged.                                | 0,74                               | 1,11         | 0,3372         | 0,1303                        | 1,10     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,34         | 0,2638       |
|       |  | No    | 351      | 93,4 | 315        | 89,7 | 338                 | 89,2 | 291        | 86,1  | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,89                     | 2,24         | 0,036         | Algorithm converged.  | -0,012        | 0,085        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,99                               | 1,10         | 0,1431         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,01         | 0,1416       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 41         | 95,3 | 49                  | 12,9 | 44         | 89,8  | 2,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 12,68        | 0,056         | Algorithm converged.  | -0,050        | 0,161        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,95                               | 1,19         | 0,3072         | 0,6242                        | 0,94     | Algorithm converged.                                | 0,84               | 1,06         | 0,3189       |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 288        | 88,9 | 317                 | 83,6 | 274        | 86,4  | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,01         | 0,025         | Algorithm converged.  | -0,026        | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,09         | 0,3456         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,03         | 0,3451       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 91         | 85,8 | 94                  | 24,8 | 78         | 83,0  | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,58                     | 2,68         | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,072        | 0,130        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,92                               | 1,17         | 0,5780         | 0,9871                        | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,86               | 1,09         | 0,5766       |
|       |  | No    | 261      | 69,4 | 238        | 91,2 | 272                 | 71,8 | 240        | 88,2  | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,43         | 0,030         | Algorithm converged.  | -0,022        | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,09         | 0,2618         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,02         | 0,2631       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 9          | 81,8 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                | NE                            | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,2146       |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 320        | 89,9 | 358                 | 94,5 | 310        | 86,6  | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,18         | 0,033         | Algorithm converged.  | -0,014        | 0,080        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,98                               | 1,10         | 0,1722         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,02         | 0,1721       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 42         | 91,3 | 53                  | 14,0 | 48         | 90,6  | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 4,34         | 0,007         | Algorithm converged.  | -0,106        | 0,121        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,89                               | 1,14         | 0,8983         | 0,6926                        | 0,99     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,12         | 0,8991       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No                   | 321      | 85,4 | 287        | 89,4 | 313                 | 82,6 | 270        | 86,3 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 2,17         | 0,031         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,082        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2267         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,2257       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 29         | 87,8 | 44                  | 11,6 | 39         | 88,6 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 3,77         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,153       | 0,138        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,84                               | 1,17         | 0,9188         | 0,6128                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,19         | 0,9190       |
|           |   | No                   | 334      | 88,8 | 300        | 89,8 | 322                 | 85,0 | 279        | 86,6 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,19         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,018       | 0,081        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,2084         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,2070       |
| 312 Hours | All   | n/a                  | 367      | 97,6 | 329        | 89,6 | 364                 | 96,0 | 319        | 87,6 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 1,93         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,026       | 0,066        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,08         | 0,3925         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,03         | 0,3924       |
|           | Sex   | Male                 | 182      | 48,4 | 168        | 92,3 | 181                 | 47,8 | 163        | 90,1 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,75         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,081        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4497         | 0,9396                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4498       |
|           |   | Female               | 185      | 49,2 | 161        | 87,0 | 183                 | 48,3 | 156        | 85,2 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,10         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6212         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,6215       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 10         | 76,9 | 17                  | 4,5  | 14         | 82,4 | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 4,30         | -0,054        | Algorithm converged. | -0,346       | 0,238        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,65                               | 1,35         | 0,7180         | 0,5733                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,55         | 0,7172       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 248      | 66,0 | 228        | 91,9 | 253                 | 66,8 | 222        | 87,7 | 1,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 2,88         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,011       | 0,095        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,11         | 0,1213         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,01         | 0,1215       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 71         | 88,8 | 72                  | 19,0 | 64         | 88,9 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,71         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,102       | 0,099        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9784         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9784       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 20         | 76,9 | 22                  | 5,8  | 19         | 86,4 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 2,41         | -0,094        | Algorithm converged. | -0,311       | 0,122        | 0,89          | Algorithm converged. | 0,68                               | 1,16         | 0,3975         |                               | 1,12     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,47         | 0,4087       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 178      | 47,3 | 166        | 93,3 | 188                 | 49,6 | 171        | 91,0 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,97         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,078        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,4139         | 0,9956                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4160       |
|           |   | >= 15                | 189      | 50,3 | 163        | 86,2 | 176                 | 46,4 | 148        | 84,1 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,11         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,051       | 0,095        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5640         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,06         | 0,5633       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 150      | 39,9 | 142        | 94,7 | 139                 | 36,7 | 128        | 92,1 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 3,91         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,083        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3807         | 0,8018                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3773       |
|           |   | Rest of the world    | 217      | 57,7 | 187        | 86,2 | 225                 | 59,4 | 191        | 84,9 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 1,89         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,053       | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,7007         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,7012       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                   |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg                                  | 228      | 60,6 | 201        | 88,2  | 214                | 56,5 | 186        | 86,9 | 1,12                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,97         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,074        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,09         | 0,6931         | 0,6527                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,6929       |
|       |  | >= 80 kg                                 | 139      | 37,0 | 128        | 92,1  | 150                | 39,6 | 133        | 88,7 | 1,49                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 3,30         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,102        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,12         | 0,3237         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3270       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 26         | 96,3  | 34                 | 9,0  | 28         | 82,4 | 5,57                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 49,45        | 0,139         | Algorithm converged. | -0,007       | 0,286        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,39         | 0,0752         | 0,3585                        | 0,86     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,02         | 0,0923       |
|       |  | A/H3                                     | 172      | 45,7 | 155        | 90,1  | 179                | 47,2 | 157        | 87,7 | 1,28                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,50         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,090        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,11         | 0,4726         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4738       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 139        | 88,0  | 138                | 36,4 | 123        | 89,1 | 0,89                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,83         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,061        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,07         | 0,7550         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7561       |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                 | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                              | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,7101       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 199      | 52,9 | 181        | 91,0  | 213                | 56,2 | 185        | 86,9 | 1,52                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 2,85         | 0,041         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,101        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,12         | 0,1849         | 0,5399                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,02         | 0,1872       |
|       |  | B  | 158      | 42,0 | 139        | 88,0  | 138                | 36,4 | 123        | 89,1 | 0,89                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,83         | -0,012        | Algorithm converged. | -0,084       | 0,061        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,07         | 0,7550         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,7561       |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                 | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216       | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                              | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94     | Algorithm converged. | 0,69               | 1,28         | 0,7101       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 170      | 45,2 | 155        | 91,2  | 146                | 38,5 | 126        | 86,3 | 1,64                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81                     | 3,33         | 0,049         | Algorithm converged. | -0,021       | 0,119        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,14         | 0,1770         | 0,2801                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,03         | 0,1693       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 196      | 52,1 | 173        | 88,3  | 218                | 57,5 | 193        | 88,5 | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,78         | -0,003        | Algorithm converged. | -0,064       | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,07         | 0,9326         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,08         | 0,9326       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                  | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                |   | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 61         | 91,0  | 62                 | 16,4 | 51         | 82,3 | 2,19                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 6,34         | 0,088         | Algorithm converged. | -0,029       | 0,205        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,27         | 0,1490         | 0,2017                        | 0,90     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,04         | 0,1420       |
|       |  | No                                       | 300      | 79,8 | 268        | 89,3  | 302                | 79,7 | 268        | 88,7 | 1,06                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,77         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,056        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,06         | 0,8163         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,05         | 0,8165       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 132      | 35,1 | 121        | 91,7  | 130                | 34,3 | 114        | 87,7 | 1,54                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 3,47         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,113        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,14         | 0,2919         | 0,5385                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2910       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 28,7 | 96         | 88,9  | 92                 | 24,3 | 83         | 90,2 | 0,87                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 2,16         | -0,013        | Algorithm converged. | -0,098       | 0,072        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,08         | 0,7589         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,12         | 0,7606       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 69         | 86,3 | 101                | 26,6 | 89         | 88,1 | 0,85                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 2,03         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,117        | 0,080        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,10         | 0,7102         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,14         | 0,7085       |
|       |   | Missing  | 47       | 12,5 | 43         | 91,5 | 41                 | 10,8 | 33         | 80,5 | 2,61                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 9,40         | 0,110         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,255        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,35         | 0,1493         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,74               | 1,05         | 0,1358       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 89       | 23,7 | 78         | 87,6 | 94                 | 24,8 | 82         | 87,2 | 1,04                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,49         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,100        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,12         | 0,9339         | 0,7112                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9341       |
|       |   | No   | 278      | 73,9 | 251        | 90,3 | 270                | 71,2 | 237        | 87,8 | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,22         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,077        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,09         | 0,3480         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3473       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 63         | 86,3 | 65                 | 17,2 | 57         | 87,7 | 0,88                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,39         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,126        | 0,098        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,12         | 0,8081         | 0,5012                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,16         | 0,8093       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 28         | 84,8 | 29                 | 7,7  | 26         | 89,7 | 0,65                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 2,98         | -0,048        | Algorithm converged. | -0,213        | 0,117        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,78                              | 1,14         | 0,5696         |                               | 1,06     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,28         | 0,5763       |
|       |   | Other  | 261      | 69,4 | 238        | 91,2 | 270                | 71,2 | 236        | 87,4 | 1,49                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85                     | 2,61         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,015        | 0,090        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,11         | 0,1590         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,1599       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 146      | 38,8 | 136        | 93,2 | 141                | 37,2 | 124        | 87,9 | 1,86                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 4,23         | 0,052         | Algorithm converged. | -0,016        | 0,120        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,98                              | 1,14         | 0,1343         | 0,2616                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1315       |
|       |   | No   | 221      | 58,8 | 193        | 87,3 | 223                | 58,8 | 195        | 87,4 | 0,99                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 1,73         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,063        | 0,061        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,07         | 0,9712         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,9713       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 118      | 31,4 | 105        | 89,0 | 120                | 31,7 | 105        | 87,5 | 1,15                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 2,54         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,097        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,12         | 0,7225         | 0,8806                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,7231       |
|       |   | No   | 249      | 66,2 | 224        | 90,0 | 244                | 64,4 | 214        | 87,7 | 1,26                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,21         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,078        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                              | 1,09         | 0,4273         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4270       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 15                 | 4,0  | 11         | 73,3 | 2,36                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 15,45        | 0,133         | Algorithm converged. | -0,149        | 0,416        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,82                              | 1,70         | 0,3684         | 0,4133                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,22         | 0,3694       |
|       |   | No   | 352      | 93,6 | 316        | 89,8 | 349                | 92,1 | 308        | 88,3 | 1,17                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 1,88         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,062        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,07         | 0,5200         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5200       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 27                  | 7,1  | 26         | 96,3  | 0,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 3,24         | -0,088        | Algorithm converged.  | -0,265       | 0,089        | 0,91          | Algorithm converged.  | 0,74                               | 1,11         | 0,3465         | 0,1700                        | 1,10     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,34         | 0,2794       |
|       |  | No    | 351      | 93,4 | 315        | 89,7 | 337                 | 88,9 | 293        | 86,9  | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 2,10         | 0,028         | Algorithm converged.  | -0,020       | 0,076        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,98                               | 1,09         | 0,2537         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,02         | 0,2524       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 43       | 11,4 | 41         | 95,3 | 49                  | 12,9 | 46         | 93,9  | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 8,40         | 0,015         | Algorithm converged.  | -0,077       | 0,107        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,92                               | 1,12         | 0,7541         | 0,8659                        | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,09         | 0,7574       |
|       |  | No    | 324      | 86,2 | 288        | 88,9 | 315                 | 83,1 | 273        | 86,7  | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 1,98         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,029       | 0,073        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,09         | 0,3918         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3913       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 91         | 85,8 | 94                  | 24,8 | 83         | 88,3  | 0,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 1,85         | -0,024        | Algorithm converged.  | -0,117       | 0,068        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,87                               | 1,08         | 0,6055         | 0,2605                        | 1,03     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,14         | 0,6082       |
|       |  | No    | 261      | 69,4 | 238        | 91,2 | 270                 | 71,2 | 236        | 87,4  | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,85                     | 2,61         | 0,038         | Algorithm converged.  | -0,015       | 0,090        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,98                               | 1,11         | 0,1590         |                               | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,02         | 0,1599       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3938       |
|       |  | No    | 356      | 94,7 | 319        | 89,6 | 356                 | 93,9 | 311        | 87,4  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,98         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,024       | 0,069        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,08         | 0,3479         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3480       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 43         | 93,5 | 53                  | 14,0 | 45         | 84,9  | 2,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 10,24        | 0,086         | Algorithm converged.  | -0,034       | 0,206        | 1,10          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,26         | 0,1681         | 0,2557                        | 0,91     | Algorithm converged.  | 0,79               | 1,04         | 0,1780       |
|       |  | No    | 321      | 85,4 | 286        | 89,1 | 311                 | 82,1 | 274        | 88,1  | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 1,80         | 0,010         | Algorithm converged.  | -0,040       | 0,060        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,07         | 0,6945         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,05         | 0,6945       |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 33       | 8,8  | 27         | 81,8 | 44                  | 11,6 | 38         | 86,4  | 0,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21                     | 2,44         | -0,045        | Algorithm converged.  | -0,212       | 0,121        | 0,95          | Algorithm converged.  | 0,78                               | 1,16         | 0,5946         | 0,4188                        | 1,06     | Algorithm converged.  | 0,86               | 1,29         | 0,5887       |
|       |  | No    | 334      | 88,8 | 302        | 90,4 | 320                 | 84,4 | 281        | 87,8  | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 2,15         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,022       | 0,074        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,98                               | 1,09         | 0,2858         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,02         | 0,2845       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |                                     |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |                                     |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 336 Hours | All                                 | n/a                  | 366      | 97,3 | 323        | 88,3 | 364                 | 96,0 | 322        | 88,5 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,54         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,049        | 0,044        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,05         | 0,9295         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,06         | 0,9295       |
|           | Sex                                 | Male                 | 182      | 48,4 | 159        | 87,4 | 181                 | 47,8 | 165        | 91,2 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 1,32         | -0,038        | Algorithm converged. | -0,102        | 0,026        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,03         | 0,2434         | 0,1325                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,12         | 0,2434       |
|           |                                     | Female               | 184      | 48,9 | 164        | 89,1 | 183                 | 48,3 | 157        | 85,8 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,53         | 0,033         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,101        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3350         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3349       |
|           | Age                                 | < 18 years           | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 6,04         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,285        | 0,213        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,72                               | 1,28         | 0,7768         | 0,9906                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,39         | 0,7763       |
|           |                                     | >= 18 to <= 64 years | 247      | 65,7 | 219        | 88,7 | 253                 | 66,8 | 224        | 88,5 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,76         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,057        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,07         | 0,9645         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,9646       |
|           |                                     | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 71         | 88,8 | 72                  | 19,0 | 64         | 88,9 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 2,71         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,102        | 0,099        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,12         | 0,9784         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9784       |
|           |                                     | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 22         | 84,6 | 22                  | 5,8  | 19         | 86,4 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 4,38         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,217        | 0,182        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,24         | 0,8636         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,29         | 0,8656       |
|           | Composite symptom score at baseline | <= 14                | 178      | 47,3 | 160        | 89,9 | 188                 | 49,6 | 168        | 89,4 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,07         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,057        | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,08         | 0,8690         | 0,7800                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,07         | 0,8692       |
|           |                                     | >= 15                | 188      | 50,0 | 163        | 86,7 | 176                 | 46,4 | 154        | 87,5 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 1,72         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,077        | 0,061        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8204         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,09         | 0,8208       |
|           | Geographic region                   | Asia                 | 150      | 39,9 | 137        | 91,3 | 139                 | 36,7 | 128        | 92,1 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39                     | 2,09         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,071        | 0,056        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,06         | 0,8164         | 0,8942                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,08         | 0,8170       |
|           |                                     | Rest of the world    | 216      | 57,4 | 186        | 86,1 | 225                 | 59,4 | 194        | 86,2 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,70         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,066        | 0,063        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,08         | 0,9731         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9731       |
|           | Body weight                         | < 80 kg              | 227      | 60,4 | 198        | 87,2 | 214                 | 56,5 | 190        | 88,8 | 0,86                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,53         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,076        | 0,045        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,05         | 0,6139         | 0,4687                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,6149       |
|           |                                     | >= 80 kg             | 139      | 37,0 | 125        | 89,9 | 150                 | 39,6 | 132        | 88,0 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,55         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6007         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,6024       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |               |        |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|---------------|--------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |               |        |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm                                  | 27       | 7,2  | 27         | 100,0 | 34                  | 9,0  | 30         | 88,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                | 0,0363                        | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              |              |               | 0,0675 |
|       |  | A/H3                                     | 172      | 45,7 | 154        | 89,5  | 179                 | 47,2 | 154        | 86,0 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 2,65         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,103        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3166         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,04         | 0,3179       |               |        |
|       |  | B  | 157      | 41,8 | 133        | 84,7  | 138                 | 36,4 | 126        | 91,3 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 1,10         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,139       | 0,007        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,01         | 0,0806         |                               | 1,08     | Algorithm converged.                                | 0,99               | 1,17         | 0,0849       |               |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged. | -0,259       | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,79               | 1,33         | 0,8490       |               |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 199      | 52,9 | 181        | 91,0  | 213                 | 56,2 | 184        | 86,4 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,85                     | 2,95         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,13         | 0,1432         | 0,0733                        | 0,95     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,02         | 0,1453       |               |        |
|       |  | B  | 157      | 41,8 | 133        | 84,7  | 138                 | 36,4 | 126        | 91,3 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 1,10         | -0,066        | Algorithm converged. | -0,139       | 0,007        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,01         | 0,0806         |                               | 1,08     | Algorithm converged.                                | 0,99               | 1,17         | 0,0849       |               |        |
|       |  | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged. | -0,259       | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,79               | 1,33         | 0,8490       |               |        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 169      | 44,9 | 150        | 88,8  | 146                 | 38,5 | 127        | 87,0 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60                     | 2,33         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,055       | 0,090        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6323         | 0,4734                        | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,06         | 0,6309       |               |        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 196      | 52,1 | 172        | 87,8  | 218                 | 57,5 | 195        | 89,4 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46                     | 1,55         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,078       | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,05         | 0,5890         |                               | 1,02     | Algorithm converged.                                | 0,95               | 1,09         | 0,5878       |               |        |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE  | NE                 | NE           | NE           |               |        |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 67       | 17,8 | 58         | 86,6  | 62                  | 16,4 | 54         | 87,1 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 2,65         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,122       | 0,111        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,14         | 0,9292         | 0,9484                        | 1,01     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,15         | 0,9295       |               |        |
|       |  | No                                       | 299      | 79,5 | 265        | 88,6  | 302                 | 79,7 | 268        | 88,7 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60                     | 1,64         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,052       | 0,050        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,06         | 0,9651         |                               | 1,00     | Algorithm converged.                                | 0,95               | 1,06         | 0,9652       |               |        |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 132      | 35,1 | 115        | 87,1  | 130                 | 34,3 | 119        | 91,5 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,39         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,119       | 0,030        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,04         | 0,2477         | 0,6849                        | 1,05     | Algorithm converged.                                | 0,97               | 1,14         | 0,2481       |               |        |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 108      | 28,7 | 92         | 85,2  | 92                  | 24,3 | 79         | 85,9 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 2,09         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,105       | 0,091        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,8908         |                               | 1,01     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,13         | 0,8913       |               |        |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 80       | 21,3 | 71         | 88,8  | 101                 | 26,6 | 89         | 88,1 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42                     | 2,67         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,087       | 0,100        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,12         | 0,8949         |                               | 0,99     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,10         | 0,8955       |               |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Missing  | 46       | 12,2 | 45         | 97,8 | 41                  | 10,8 | 35         | 85,4 | 7,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 67,06        | 0,125         | Algorithm converged. | 0,008         | 0,241        | 1,15          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,31         | 0,0460         |                               | 0,87     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,00         | 0,0340       |
|       | Vaccination status   | Yes  | 89       | 23,7 | 78         | 87,6 | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 1,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,49         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,100        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,12         | 0,9339         | 0,8802                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9341       |
|       |  | No   | 277      | 73,7 | 245        | 88,4 | 270                 | 71,2 | 240        | 88,9 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,62         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,058        | 0,049        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,06         | 0,8707         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,07         | 0,8708       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 63         | 86,3 | 65                  | 17,2 | 57         | 87,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,39         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,126        | 0,098        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,12         | 0,8081         | 0,9593                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,16         | 0,8093       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 30         | 90,9 | 29                  | 7,7  | 26         | 89,7 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 6,22         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,135        | 0,161        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,19         | 0,8682         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,16         | 0,8687       |
|       |  | Other  | 260      | 69,1 | 230        | 88,5 | 270                 | 71,2 | 239        | 88,5 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,70         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,055        | 0,054        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,06         | 0,9836         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,9836       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 146      | 38,8 | 131        | 89,7 | 141                 | 37,2 | 124        | 87,9 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,50         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,091        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6321         | 0,4942                        | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,6320       |
|       |  | No   | 220      | 58,5 | 192        | 87,3 | 223                 | 58,8 | 198        | 88,8 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,54         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,076        | 0,045        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,05         | 0,6231         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,6233       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 118      | 31,4 | 102        | 86,4 | 120                 | 31,7 | 105        | 87,5 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 1,94         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,096        | 0,075        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09         | 0,8083         | 0,8110                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,12         | 0,8086       |
|       |  | No   | 248      | 66,0 | 221        | 89,1 | 244                 | 64,4 | 217        | 88,9 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,79         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,057        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,07         | 0,9495         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,9496       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 15                  | 4,0  | 11         | 73,3 | 2,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 15,45        | 0,133         | Algorithm converged. | -0,149        | 0,416        | 1,18          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,70         | 0,3684         | 0,3379                        | 0,85     | Algorithm converged. | 0,59               | 1,22         | 0,3694       |
|       |  | No   | 351      | 93,4 | 310        | 88,3 | 349                 | 92,1 | 311        | 89,1 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,48         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,055        | 0,039        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,04         | 0,7403         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,06         | 0,7405       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 16       | 4,3  | 13         | 81,3 | 27                  | 7,1  | 26         | 96,3 | 0,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02                     | 1,76         | -0,150        | Algorithm converged. | -0,355        | 0,054        | 0,84          | Algorithm converged. | 0,66                               | 1,08         | 0,1771         | 0,1012                        | 1,19     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,52         | 0,1047       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-----------|---|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |
|           |   |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No    | 350      | 93,1 | 310        | 88,6 | 337                 | 88,9 | 296        | 87,8  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 1,71         | 0,007         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,056        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,07         | 0,7646         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,05         | 0,7646       |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes   | 43       | 11,4 | 37         | 86,0 | 49                  | 12,9 | 46         | 93,9  | 0,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 1,72         | -0,078        | Algorithm converged.  | -0,202       | 0,045        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,80                               | 1,05         | 0,2227         | 0,1910                        | 1,09     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,25         | 0,2096       |
|           |   | No    | 323      | 85,9 | 286        | 88,5 | 315                 | 83,1 | 276        | 87,6  | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 1,76         | 0,009         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,060        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,07         | 0,7183         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,05         | 0,7184       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes   | 106      | 28,2 | 93         | 87,7 | 94                  | 24,8 | 83         | 88,3  | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 2,23         | -0,006        | Algorithm converged.  | -0,096       | 0,085        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,90                               | 1,10         | 0,9027         | 0,9249                        | 1,01     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,11         | 0,9031       |
|           |   | No    | 260      | 69,1 | 230        | 88,5 | 270                 | 71,2 | 239        | 88,5  | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,58                     | 1,70         | -0,001        | Algorithm converged.  | -0,055       | 0,054        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,06         | 0,9836         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,06         | 0,9836       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes   | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3938       |
|           |   | No    | 355      | 94,4 | 313        | 88,2 | 356                 | 93,9 | 314        | 88,2  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 1,57         | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,047        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,05         | 0,9890         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,06         | 0,9891       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 46       | 12,2 | 39         | 84,8 | 53                  | 14,0 | 49         | 92,5  | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 1,67         | -0,077        | Algorithm converged.  | -0,203       | 0,049        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,79                               | 1,06         | 0,2404         | 0,2054                        | 1,09     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,26         | 0,2282       |
|           |   | No    | 320      | 85,1 | 284        | 88,8 | 311                 | 82,1 | 273        | 87,8  | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 1,78         | 0,010         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,060        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,07         | 0,7056         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,05         | 0,7056       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 33       | 8,8  | 30         | 90,9 | 44                  | 11,6 | 39         | 88,6  | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 5,79         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,113       | 0,158        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,88                               | 1,19         | 0,7426         | 0,7140                        | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,84               | 1,13         | 0,7480       |
|           |   | No    | 333      | 88,6 | 293        | 88,0 | 320                 | 84,4 | 283        | 88,4  | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60                     | 1,54         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,054       | 0,045        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,05         | 0,8586         |                               | 1,01     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,06         | 0,8588       |
| 360 Hours | All   | n/a   | 365      | 97,1 | 325        | 89,0 | 364                 | 96,0 | 316        | 86,8  | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79                     | 1,93         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,025       | 0,070        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,08         | 0,3563         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3562       |
|           | Sex   | Male  | 182      | 48,4 | 164        | 90,1 | 181                 | 47,8 | 162        | 89,5  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 2,11         | 0,006         | Algorithm converged.  | -0,056       | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,08         | 0,8484         | 0,4930                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,06         | 0,8486       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Female   | 183      | 48,7 | 161        | 88,0 | 183                 | 48,3 | 154        | 84,2 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,50         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,109        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,2915         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2914       |
|       |      | Age < 18 years                                   | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170        | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,8643                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|       |      | >= 18 to <= 64 years                             | 246      | 65,4 | 220        | 89,4 | 253                 | 66,8 | 219        | 86,6 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 2,26         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,028        | 0,086        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3241         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3249       |
|       |      | >= 65 to <= 74 years                             | 80       | 21,3 | 70         | 87,5 | 72                  | 19,0 | 64         | 88,9 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,35         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,116        | 0,089        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,11         | 0,7907         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,14         | 0,7920       |
|       |      | >= 75 years                                      | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                  | 5,8  | 18         | 81,8 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 8,60         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,136        | 0,269        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,38         | 0,5255         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,18         | 0,5202       |
|       |      | Composite symptom score at baseline <= 14        | 178      | 47,3 | 165        | 92,7 | 188                 | 49,6 | 162        | 86,2 | 2,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,01                     | 4,10         | 0,065         | Algorithm converged. | 0,003         | 0,128        | 1,08          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,15         | 0,0426         | 0,0819                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,00         | 0,0434       |
|       |      | >= 15  | 187      | 49,7 | 160        | 85,6 | 176                 | 46,4 | 154        | 87,5 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 1,55         | -0,019        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,051        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,06         | 0,5884         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,11         | 0,5896       |
|       |      | Geographic region Asia                           | 150      | 39,9 | 141        | 94,0 | 139                 | 36,7 | 130        | 93,5 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,82         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,061        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,07         | 0,8677         | 0,5652                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,8677       |
|       |      | Rest of the world                                | 215      | 57,2 | 184        | 85,6 | 225                 | 59,4 | 186        | 82,7 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 2,08         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,039        | 0,097        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,4028         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,4039       |
|       |      | Body weight < 80 kg                              | 226      | 60,1 | 200        | 88,5 | 214                 | 56,5 | 187        | 87,4 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,97         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7205         | 0,5679                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7204       |
|       |      | >= 80 kg   | 139      | 37,0 | 125        | 89,9 | 150                 | 39,6 | 129        | 86,0 | 1,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,98         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,114        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,14         | 0,3044         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3073       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 A/H1pdm | 27       | 7,2  | 25         | 92,6 | 34                  | 9,0  | 30         | 88,2 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 9,87         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,103        | 0,190        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,23         | 0,5613         | 0,7673                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,12         | 0,5735       |
|       |      | A/H3   | 171      | 45,5 | 154        | 90,1 | 179                 | 47,2 | 153        | 85,5 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,95         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,114        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,1909         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,1923       |
|       |      | B  | 157      | 41,8 | 137        | 87,3 | 138                 | 36,4 | 121        | 87,7 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,92         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,071        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,09         | 0,9134         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,9136       |
|       |      | Miscellaneous                                    | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged. | -0,259        | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,33         | 0,8490       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2       | A  | 198      | 52,7 | 179        | 90,4  | 213                 | 56,2 | 183        | 85,9 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,84                     | 2,84         | 0,045         | Algorithm converged. | -0,017        | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,13         | 0,1588         | 0,5729                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,02         | 0,1611       |
|       |  | B  | 157      | 41,8 | 137        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 121        | 87,7 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,92         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,071        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,09         | 0,9134         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,9136       |
|       |  | Miscellaneous  | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 13,68        | -0,023        | Algorithm converged. | -0,259        | 0,213        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,75                               | 1,26         | 0,8483         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,33         | 0,8490       |
|       | Time to treatment from flu onset               | >= 0 to <= 24 hours                                  | 168      | 44,7 | 155        | 92,3  | 146                 | 38,5 | 126        | 86,3 | 1,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91                     | 3,95         | 0,060         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,128        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,16         | 0,0936         | 0,1576                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,01         | 0,0863       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                                  | 196      | 52,1 | 169        | 86,2  | 218                 | 57,5 | 190        | 87,2 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,63         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,075        | 0,056        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,7808         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,09         | 0,7807       |
|       |  | Missing  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom               | Yes  | 67       | 17,8 | 58         | 86,6  | 62                  | 16,4 | 53         | 85,5 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,96         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,109        | 0,131        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,16         | 0,8594         | 0,8375                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,14         | 0,8597       |
|       |  | No   | 298      | 79,3 | 267        | 89,6  | 302                 | 79,7 | 263        | 87,1 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,11         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,026        | 0,076        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3381         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3384       |
|       | Meals before and after dosing                  | Dosing < 2 hours from food intake                    | 131      | 34,8 | 118        | 90,1  | 130                 | 34,3 | 116        | 89,2 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 2,43         | 0,008         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,082        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,8226         | 0,8734                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,08         | 0,8229       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 94         | 87,0  | 92                  | 24,3 | 78         | 84,8 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,68         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,074        | 0,119        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,15         | 0,6493         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,09         | 0,6478       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 72         | 90,0  | 101                 | 26,6 | 92         | 91,1 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 2,40         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,097        | 0,075        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09         | 0,8043         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,11         | 0,8036       |
|       |  | Missing  | 46       | 12,2 | 41         | 89,1  | 41                  | 10,8 | 30         | 73,2 | 3,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,95                     | 9,56         | 0,160         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,322        | 1,22          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,50         | 0,0669         |                               | 0,82     | Algorithm converged. | 0,66               | 1,01         | 0,0565       |
|       | Vaccination status                             | Yes  | 89       | 23,7 | 77         | 86,5  | 94                  | 24,8 | 81         | 86,2 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 2,40         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,096        | 0,103        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9456         | 0,6753                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,12         | 0,9457       |
|       |  | No   | 276      | 73,4 | 248        | 89,9  | 270                 | 71,2 | 235        | 87,0 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,24         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,025        | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3039         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3032       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 63         | 86,3  | 65                  | 17,2 | 57         | 87,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 2,39         | -0,014        | Algorithm converged. | -0,126        | 0,098        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,12         | 0,8081         | 0,7649                        | 1,02     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,16         | 0,8093       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir            |   |                          |              |                      |                      |              |              |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|---|---|--------------------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                                    |   | Absolute Risk Difference |              |                      |                      |              |              | Relative Risk        |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                                    | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Only age factor (>= 65 years)                                    | 33       | 8,8  | 30         | 90,9 | 29                  | 7,7  | 25         | 86,2 | 1,60  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 7,83         | 0,047                | Algorithm converged. | -0,112       | 0,206        | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,26         | 0,5657         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,14         | 0,5626       |
|       |      | Other  | 259      | 68,9 | 232        | 89,6 | 270                 | 71,2 | 234        | 86,7 | 1,32  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,25         | 0,029                | Algorithm converged. | -0,026       | 0,084        | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3011         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3023       |
|       |      | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                |          |      |            |      |                     |      |            |      | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |                          |              | Algorithm converged. |                      |              |              | Algorithm converged. |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 146      | 38,8 | 131        | 89,7 | 141                 | 37,2 | 122        | 86,5 | 1,36  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,80         | 0,032                | Algorithm converged. | -0,043       | 0,107        | 1,04                 | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,4032         | 0,7450                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,4023       |
|       |      | No   | 219      | 58,2 | 194        | 88,6 | 223                 | 58,8 | 194        | 87,0 | 1,16  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,05         | 0,016                | Algorithm converged. | -0,045       | 0,077        | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,6099         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6104       |
|       |      | High-risk factor - Endocrine disorders                           |          |      |            |      |                     |      |            |      | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |                          |              | Algorithm converged. |                      |              |              | Algorithm converged. |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 118      | 31,4 | 105        | 89,0 | 120                 | 31,7 | 104        | 86,7 | 1,24  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,71         | 0,023                | Algorithm converged. | -0,060       | 0,106        | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,13         | 0,5849         | 0,9789                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5857       |
|       |      | No   | 247      | 65,7 | 220        | 89,1 | 244                 | 64,4 | 212        | 86,9 | 1,23  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,12         | 0,022                | Algorithm converged. | -0,036       | 0,079        | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4574         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,04         | 0,4573       |
|       |      | High-risk factor - Compromised immune system                     |          |      |            |      |                     |      |            |      | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |                          |              | Algorithm converged. |                      |              |              | Algorithm converged. |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 15       | 4,0  | 12         | 80,0 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7 | 2,00  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 10,51        | 0,133                | Algorithm converged. | -0,180       | 0,446        | 1,20                 | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,86         | 0,4149         | 0,4630                        | 0,83     | Algorithm converged. | 0,54               | 1,29         | 0,4168       |
|       |      | No   | 350      | 93,1 | 313        | 89,4 | 349                 | 92,1 | 306        | 87,7 | 1,19  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,90         | 0,017                | Algorithm converged. | -0,030       | 0,065        | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,08         | 0,4678         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,03         | 0,4679       |
|       |      | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders |          |      |            |      |                     |      |            |      | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |                          |              | Algorithm converged. |                      |              |              | Algorithm converged. |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 16       | 4,3  | 14         | 87,5 | 27                  | 7,1  | 25         | 92,6 | 0,56  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 4,42         | -0,051               | Algorithm converged. | -0,241       | 0,139        | 0,94                 | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,17         | 0,6039         | 0,4058                        | 1,06     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,31         | 0,5829       |
|       |      | No   | 349      | 92,8 | 311        | 89,1 | 337                 | 88,9 | 291        | 86,4 | 1,29  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,82                     | 2,05         | 0,028                | Algorithm converged. | -0,021       | 0,077        | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,09         | 0,2714         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,02         | 0,2703       |
|       |      | High-risk factor - Heart disease                                 |          |      |            |      |                     |      |            |      | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |                          |              | Algorithm converged. |                      |              |              | Algorithm converged. |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 43       | 11,4 | 35         | 81,4 | 49                  | 12,9 | 47         | 95,9 | 0,19  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 0,93         | -0,145               | Algorithm converged. | -0,274       | -0,016       | 0,85                 | Algorithm converged. | 0,73                               | 0,99         | 0,0368         | 0,0054                        | 1,18     | Algorithm converged. | 1,01               | 1,37         | 0,0264       |
|       |      | No   | 322      | 85,6 | 290        | 90,1 | 315                 | 83,1 | 269        | 85,4 | 1,55  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,51         | 0,047                | Algorithm converged. | -0,004       | 0,098        | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,12         | 0,0739         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,01         | 0,0727       |
|       |      | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     |          |      |            |      |                     |      |            |      | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |                          |              | Algorithm converged. |                      |              |              | Algorithm converged. |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Yes  | 106      | 28,2 | 93         | 87,7 | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2 | 1,05  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 2,42         | 0,005                | Algorithm converged. | -0,087       | 0,097        | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,12         | 0,9148         | 0,6632                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9149       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No                   | 259      | 68,9 | 232        | 89,6 | 270                 | 71,2 | 234        | 86,7 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,25         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,026        | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,10         | 0,3011         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3023       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes                  | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 8                   | 2,1  | 7          | 87,5 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 24,38        | 0,025         | Algorithm converged. | -0,270        | 0,320        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,44         | 0,8685         | 0,9863                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,36         | 0,8705       |
|           |   | No                   | 355      | 94,4 | 316        | 89,0 | 356                 | 93,9 | 309        | 86,8 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 1,94         | 0,022         | Algorithm converged. | -0,026        | 0,070        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,08         | 0,3651         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3652       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 38         | 82,6 | 53                  | 14,0 | 51         | 96,2 | 0,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04                     | 0,93         | -0,136        | Algorithm converged. | -0,257        | -0,015       | 0,86          | Algorithm converged. | 0,74                               | 0,99         | 0,0364         | 0,0048                        | 1,16     | Algorithm converged. | 1,01               | 1,34         | 0,0257       |
|           |   | No                   | 319      | 84,8 | 287        | 90,0 | 311                 | 82,1 | 265        | 85,2 | 1,56                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,96                     | 2,52         | 0,048         | Algorithm converged. | -0,004        | 0,099        | 1,06          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,12         | 0,0712         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,00         | 0,0700       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37                     | 5,14         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,117        | 0,193        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,25         | 0,6323         | 0,8224                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,80               | 1,15         | 0,6405       |
|           |   | No                   | 332      | 88,3 | 296        | 89,2 | 320                 | 84,4 | 279        | 87,2 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,95         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,08         | 0,4370         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,4364       |
| 384 Hours | All   | n/a                  | 363      | 96,5 | 316        | 87,1 | 364                 | 96,0 | 319        | 87,6 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,47         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,054        | 0,042        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,05         | 0,8125         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,06         | 0,8126       |
|           | Sex   | Male                 | 181      | 48,1 | 161        | 89,0 | 181                 | 47,8 | 162        | 89,5 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 1,84         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,069        | 0,058        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,07         | 0,8654         | 0,9838                        | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,08         | 0,8656       |
|           |   | Female               | 182      | 48,4 | 155        | 85,2 | 183                 | 48,3 | 157        | 85,8 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,70         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,079        | 0,066        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8649         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,10         | 0,8651       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 17                  | 4,5  | 15         | 88,2 | 1,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 19,84        | 0,041         | Algorithm converged. | -0,170        | 0,252        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,32         | 0,7055         | 0,4798                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,21         | 0,7172       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 244      | 64,9 | 210        | 86,1 | 253                 | 66,8 | 225        | 88,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 1,31         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,087        | 0,029        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,03         | 0,3350         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,97               | 1,10         | 0,3340       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 70         | 87,5 | 72                  | 19,0 | 61         | 84,7 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 3,18         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,082        | 0,138        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17         | 0,6223         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,6214       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 24         | 92,3 | 22                  | 5,8  | 18         | 81,8 | 2,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 16,20        | 0,105         | Algorithm converged. | -0,086        | 0,296        | 1,13          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,41         | 0,2957         |                               | 0,89     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,11         | 0,2786       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                   | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |               | CMH Test                      |                      |                    |              |              |        |
|-------|--|-------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|--------|
| Visit | Name                                     | Level             | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |              |              |               | Relative Risk        |                                    |              |                | p-value (cmh) |                               |                      |                    |              |              |        |
|       |  |                   | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) |               | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14             | 177      | 47,1 | 158        | 89,3  | 188                 | 49,6 | 165        | 87,8 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,21         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,6531         | 0,4097        | 0,98                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,06         | 0,6541       |        |
|       |  | >= 15             | 186      | 49,5 | 158        | 84,9  | 176                 | 46,4 | 154        | 87,5 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 1,47         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,036       | 0,045        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,05         | 0,4807         |               | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,95               | 1,12         | 0,4821       |        |
|       | Geographic region                        | Asia              | 149      | 39,6 | 134        | 89,9  | 139                 | 36,7 | 130        | 93,5 | 0,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 1,46         | -0,036        | Algorithm converged. | -0,099       | 0,027        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,03         | 0,2678         | 0,3397        | 1,04                          | Algorithm converged. | 0,97               | 1,11         | 0,2712       |        |
|       |  | Rest of the world | 214      | 56,9 | 182        | 85,0  | 225                 | 59,4 | 189        | 84,0 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,65                     | 1,82         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,078        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,7617         |               | 0,99                          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7622       |        |
|       | Body weight                              | < 80 kg           | 225      | 59,8 | 190        | 84,4  | 214                 | 56,5 | 188        | 87,9 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 1,30         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,099       | 0,030        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,04         | 0,3016         | 0,1328        | 1,04                          | Algorithm converged. | 0,97               | 1,12         | 0,3030       |        |
|       |  | >= 80 kg          | 138      | 36,7 | 126        | 91,3  | 150                 | 39,6 | 131        | 87,3 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 3,27         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,031       | 0,111        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,13         | 0,2747         |               | 0,96                          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2782       |        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm           | 26       | 6,9  | 25         | 96,2  | 34                  | 9,0  | 31         | 91,2 | 2,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 24,71        | 0,050         | Algorithm converged. | -0,071       | 0,170        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,20         | 0,4221         | NE            | 0,95                          | Algorithm converged. | 0,83               | 1,08         | 0,4476       |        |
|       |  | A/H3              | 170      | 45,2 | 144        | 84,7  | 179                 | 47,2 | 153        | 85,5 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52                     | 1,70         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,067        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08         | 0,8403         |               | 1,01                          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,10         | 0,8404       |        |
|       |  | B                 | 157      | 41,8 | 137        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 124        | 89,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 1,60         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,098       | 0,047        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,05         | 0,4835         |               | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,95               | 1,12         | 0,4871       |        |
|       |  | Miscellaneous     | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |              |              |               |                      |                                    |              |                |               |                               |                      |                    |              |              | 0,2042 |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                 | 196      | 52,1 | 169        | 86,2  | 213                 | 56,2 | 184        | 86,4 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 1,73         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,068       | 0,065        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9624         | NE            | 1,00                          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9624       |        |
|       |  | B                 | 157      | 41,8 | 137        | 87,3  | 138                 | 36,4 | 124        | 89,9 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 1,60         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,098       | 0,047        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,05         | 0,4835         |               | 1,03                          | Algorithm converged. | 0,95               | 1,12         | 0,4871       |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | Other | 257      | 68,4 | 222        | 86,4 | 270                 | 71,2 | 240        | 88,9 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,33         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,081        | 0,031        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,04         | 0,3831         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,10         | 0,3820       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes   | 145      | 38,6 | 124        | 85,5 | 141                 | 37,2 | 125        | 88,7 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,52         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,109        | 0,046        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,05         | 0,4294         | 0,4047                        | 1,04     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,13         | 0,4304       |
|       |  | No    | 218      | 58,0 | 192        | 88,1 | 223                 | 58,8 | 194        | 87,0 | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,94         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7319         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7322       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes   | 118      | 31,4 | 106        | 89,8 | 120                 | 31,7 | 99         | 82,5 | 1,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,88                     | 4,01         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,014        | 0,160        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,21         | 0,1031         | 0,0277                        | 0,92     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,02         | 0,1025       |
|       |  | No    | 245      | 65,2 | 210        | 85,7 | 244                 | 64,4 | 220        | 90,2 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38                     | 1,14         | -0,044        | Algorithm converged. | -0,102        | 0,013        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,02         | 0,1317         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,12         | 0,1313       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 14       | 3,7  | 9          | 64,3 | 15                  | 4,0  | 9          | 60,0 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 5,40         | 0,043         | Algorithm converged. | -0,310        | 0,396        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,61                               | 1,89         | 0,8120         | 0,7871                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,53               | 1,65         | 0,8153       |
|       |  | No    | 349      | 92,8 | 307        | 88,0 | 349                 | 92,1 | 310        | 88,8 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 1,46         | -0,009        | Algorithm converged. | -0,056        | 0,039        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,05         | 0,7230         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,07         | 0,7231       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 15         | 93,8 | 27                  | 7,1  | 25         | 92,6 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 14,39        | 0,012         | Algorithm converged. | -0,143        | 0,166        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,19         | 0,8830         | 0,8421                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,17         | 0,8868       |
|       |  | No    | 347      | 92,3 | 301        | 86,7 | 337                 | 88,9 | 294        | 87,2 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,49         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,055        | 0,045        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,05         | 0,8468         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,07         | 0,8470       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 42       | 11,2 | 36         | 85,7 | 49                  | 12,9 | 46         | 93,9 | 0,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 1,67         | -0,082        | Algorithm converged. | -0,207        | 0,044        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,05         | 0,2114         | 0,2011                        | 1,10     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,26         | 0,1959       |
|       |  | No    | 321      | 85,4 | 280        | 87,2 | 315                 | 83,1 | 273        | 86,7 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 1,67         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,047        | 0,058        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,07         | 0,8338         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,8339       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 94         | 88,7 | 94                  | 24,8 | 79         | 84,0 | 1,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 3,36         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,049        | 0,142        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,18         | 0,3443         | 0,2049                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,06         | 0,3394       |
|       |  | No    | 257      | 68,4 | 222        | 86,4 | 270                 | 71,2 | 240        | 88,9 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 1,33         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,081        | 0,031        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,04         | 0,3831         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,96               | 1,10         | 0,3820       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |  |                     | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | CMH Test      |                      |              |              |               |
| Visit | Name                                     | Level               | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (LR) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14               | 177      | 47,1 | 163        | 92,1  | 188                 | 49,6 | 166        | 88,3 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,76                     | 3,12         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,023        | 0,099        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,12         | 0,2228         | 0,5940                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,03         | 0,2252        |
|       |  | >= 15               | 186      | 49,5 | 156        | 83,9  | 176                 | 46,4 | 146        | 83,0 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 1,86         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,068        | 0,086        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,8149         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,08         | 0,8150        |
|       | Geographic region                        | Asia                | 149      | 39,6 | 143        | 96,0  | 139                 | 36,7 | 130        | 93,5 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 4,76         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,076        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,08         | 0,3548         | 0,8623                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,03         | 0,3510        |
|       |  | Rest of the world   | 214      | 56,9 | 176        | 82,2  | 225                 | 59,4 | 182        | 80,9 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 1,77         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,059        | 0,086        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,11         | 0,7145         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,08         | 0,7150        |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 225      | 59,8 | 202        | 89,8  | 214                 | 56,5 | 187        | 87,4 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 2,29         | 0,024         | Algorithm converged. | -0,036        | 0,083        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10         | 0,4314         | 0,8740                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,04         | 0,4304        |
|       |  | >= 80 kg            | 138      | 36,7 | 117        | 84,8  | 150                 | 39,6 | 125        | 83,3 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,10         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,070        | 0,099        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,13         | 0,7369         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,09         | 0,7378        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 26       | 6,9  | 23         | 88,5  | 34                  | 9,0  | 31         | 91,2 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 4,02         | -0,027        | Algorithm converged. | -0,183        | 0,128        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,15         | 0,7332         | 0,7838                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,23         | 0,7305        |
|       |  | A/H3                | 170      | 45,2 | 149        | 87,6  | 179                 | 47,2 | 149        | 83,2 | 1,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,78                     | 2,61         | 0,044         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,118        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,15         | 0,2432         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,04         | 0,2447        |
|       |  | B                   | 157      | 41,8 | 138        | 87,9  | 138                 | 36,4 | 121        | 87,7 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,05         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,073        | 0,077        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9547         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9548        |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216        | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,28         | 0,7101        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 196      | 52,1 | 172        | 87,8  | 213                 | 56,2 | 180        | 84,5 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,31         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,034        | 0,099        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3416         | 0,8118                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,04         | 0,3440        |
|       |  | B                   | 157      | 41,8 | 138        | 87,9  | 138                 | 36,4 | 121        | 87,7 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,05         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,073        | 0,077        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,09         | 0,9547         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9548        |
|       |  | Miscellaneous       | 10       | 2,7  | 9          | 90,0  | 13                  | 3,4  | 11         | 84,6 | 1,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,10        | 0,054         | Algorithm converged. | -0,216        | 0,324        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,45         | 0,6970         |                               | 0,94          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,28         | 0,7101        |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 167      | 44,4 | 154        | 92,2  | 146                 | 38,5 | 130        | 89,0 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 3,14         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,033        | 0,097        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,11         | 0,3401         | 0,6251                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,04         | 0,3347        |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 195      | 51,9 | 164        | 84,1  | 218                 | 57,5 | 182        | 83,5 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 1,77         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,065        | 0,077        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,10         | 0,8652         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,08         | 0,8655        |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |   | NE                       | NE           | NE            |                      | NE            | NE           | NE            |                      | NE                                 | NE           | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 67       | 17,8 | 62         | 92,5 | 62                 | 16,4 | 54         | 87,1 | 1,84                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 5,95         | 0,054         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,159        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,19         | 0,3121         | 0,5113                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,06         | 0,3070       |
|       |   | No   | 296      | 78,7 | 257        | 86,8 | 302                | 79,7 | 258        | 85,4 | 1,12                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,79         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,08         | 0,6220         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6224       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 130      | 34,6 | 120        | 92,3 | 130                | 34,3 | 114        | 87,7 | 1,68                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 3,86         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,027        | 0,119        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,14         | 0,2163         | 0,4729                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,03         | 0,2157       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 108      | 28,7 | 90         | 83,3 | 92                 | 24,3 | 76         | 82,6 | 1,05                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,20         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,097        | 0,112        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,14         | 0,8920         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,12         | 0,8921       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 69         | 86,3 | 101                | 26,6 | 90         | 89,1 | 0,77                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31                     | 1,87         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,125        | 0,068        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87                              | 1,08         | 0,5645         |                               | 1,03     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,15         | 0,5599       |
|       |   | Missing  | 45       | 12,0 | 40         | 88,9 | 41                 | 10,8 | 32         | 78,0 | 2,25                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 7,38         | 0,108         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,265        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,38         | 0,1853         |                               | 0,88     | Algorithm converged. | 0,72               | 1,06         | 0,1763       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 89       | 23,7 | 78         | 87,6 | 94                 | 24,8 | 82         | 87,2 | 1,04                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,43                     | 2,49         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,092        | 0,100        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,12         | 0,9339         | 0,6760                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,11         | 0,9341       |
|       |   | No   | 274      | 72,9 | 241        | 88,0 | 270                | 71,2 | 230        | 85,2 | 1,27                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 2,08         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,030        | 0,085        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                              | 1,10         | 0,3439         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,3436       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 64         | 87,7 | 65                 | 17,2 | 54         | 83,1 | 1,45                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 3,75         | 0,046         | Algorithm converged. | -0,072        | 0,164        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,92                              | 1,21         | 0,4492         | 0,8971                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,82               | 1,09         | 0,4458       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 30         | 90,9 | 29                 | 7,7  | 26         | 89,7 | 1,15                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 6,22         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,135        | 0,161        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86                              | 1,19         | 0,8682         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,84               | 1,16         | 0,8687       |
|       |   | Other  | 257      | 68,4 | 225        | 87,5 | 270                | 71,2 | 232        | 85,9 | 1,15                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,91         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,09         | 0,5828         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5836       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 145      | 38,6 | 127        | 87,6 | 141                | 37,2 | 118        | 83,7 | 1,38                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 2,68         | 0,039         | Algorithm converged. | -0,042        | 0,120        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,15         | 0,3486         | 0,5818                        | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,05         | 0,3478       |
|       |   | No   | 218      | 58,0 | 192        | 88,1 | 223                | 58,8 | 194        | 87,0 | 1,10                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,94         | 0,011         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,072        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,09         | 0,7319         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,06         | 0,7322       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 118      | 31,4 | 103        | 87,3 | 120                | 31,7 | 100        | 83,3 | 1,37                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,83         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,129        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,16         | 0,3893         | 0,6180                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,06         | 0,3901       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test        |                      |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|-----------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |                 |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |                 | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 245      | 65,2 | 216        | 88,2 | 244                 | 64,4 | 212        | 86,9  | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 1,92         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,046       | 0,071        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,08         | 0,6690         |                               | 0,99            | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,6692       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 14       | 3,7  | 13         | 92,9 | 15                  | 4,0  | 11         | 73,3  | 4,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,46                     | 48,77        | 0,195         | Algorithm converged. | -0,066       | 0,457        | 1,27          | Algorithm converged.  | 0,90                               | 1,78         | 0,1711         | 0,1866                        | 0,79            | Algorithm converged. | 0,56               | 1,11         | 0,1717       |
|       |  | No    | 349      | 92,8 | 306        | 87,7 | 349                 | 92,1 | 301        | 86,2  | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 1,76         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,064        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,08         | 0,5742         |                               | 0,98            | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5743       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 16       | 4,3  | 15         | 93,8 | 27                  | 7,1  | 26         | 96,3  | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 9,91         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,164       | 0,113        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,84                               | 1,13         | 0,7201         | 0,4421                        | 1,03            | Algorithm converged. | 0,89               | 1,19         | 0,7049       |
|       |  | No    | 347      | 92,3 | 304        | 87,6 | 337                 | 88,9 | 286        | 84,9  | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 1,95         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,024       | 0,079        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,10         | 0,2989         |                               | 0,97            | Algorithm converged. | 0,91               | 1,03         | 0,2981       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 42       | 11,2 | 38         | 90,5 | 49                  | 12,9 | 48         | 98,0  | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 1,84         | -0,075        | Algorithm converged. | -0,172       | 0,022        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,83                               | 1,03         | 0,1422         | 0,0389                        | 1,08            | Algorithm converged. | 0,97               | 1,20         | 0,1204       |
|       |  | No    | 321      | 85,4 | 281        | 87,5 | 315                 | 83,1 | 264        | 83,8  | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,87                     | 2,12         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,98                               | 1,11         | 0,1805         |                               | 0,96            | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,1796       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 94         | 88,7 | 94                  | 24,8 | 80         | 85,1  | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60                     | 3,13         | 0,036         | Algorithm converged. | -0,058       | 0,130        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,16         | 0,4577         | 0,7294                        | 0,96            | Algorithm converged. | 0,86               | 1,07         | 0,4545       |
|       |  | No    | 257      | 68,4 | 225        | 87,5 | 270                 | 71,2 | 232        | 85,9  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,91         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,042       | 0,074        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,09         | 0,5828         |                               | 0,98            | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5836       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 10       | 2,7  | 8          | 80,0 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | * observations.      |              |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.0155981599 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |              |                | NE                            | * questionable. |                      |                    | 0,1923       |              |
|       |  | No    | 353      | 93,9 | 311        | 88,1 | 356                 | 93,9 | 304        | 85,4  | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 1,96         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,077        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,09         | 0,2878         |                               | 0,97            | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,2879       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|           |   |                      | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test      |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Visit     | Name  | Level                | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               | p-value (cmh) |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |               | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes                  | 46       | 12,2 | 39         | 84,8 | 53                  | 14,0 | 49         | 92,5 | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 1,67         | -0,077        | Algorithm converged. | -0,203        | 0,049        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,06         | 0,2404         | 0,0961                        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,26         | 0,2282       |
|           |   | No                   | 317      | 84,3 | 280        | 88,3 | 311                 | 82,1 | 263        | 84,6 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87                     | 2,19         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,016        | 0,091        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,11         | 0,1695         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,02         | 0,1686       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 23         | 69,7 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1 | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 1,30         | -0,144        | Algorithm converged. | -0,334        | 0,046        | 0,83          | Algorithm converged. | 0,64                               | 1,07         | 0,1555         | 0,0719                        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,56         | 0,1344       |
|           |   | No                   | 330      | 87,8 | 296        | 89,7 | 320                 | 84,4 | 275        | 85,9 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 2,29         | 0,038         | Algorithm converged. | -0,013        | 0,088        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,99                               | 1,11         | 0,1442         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,90               | 1,01         | 0,1428       |
| 432 Hours | All   | n/a                  | 361      | 96,0 | 321        | 88,9 | 361                 | 95,3 | 315        | 87,3 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 1,84         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,064        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,08         | 0,4908         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,4909       |
|           | Sex   | Male                 | 179      | 47,6 | 157        | 87,7 | 180                 | 47,5 | 158        | 87,8 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,87         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,069        | 0,067        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,08         | 0,9843         | 0,4776                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9843       |
|           |   | Female               | 182      | 48,4 | 164        | 90,1 | 181                 | 47,8 | 157        | 86,7 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,67         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,032        | 0,099        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,12         | 0,3165         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89               | 1,04         | 0,3163       |
|           | Age   | < 18 years           | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 16                  | 4,2  | 14         | 87,5 | 1,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 21,33        | 0,048         | Algorithm converged. | -0,169        | 0,265        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,34         | 0,6658         | 0,9934                        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,74               | 1,21         | 0,6778       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 242      | 64,4 | 215        | 88,8 | 251                 | 66,2 | 219        | 87,3 | 1,16                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 2,01         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,5858         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5865       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 80       | 21,3 | 71         | 88,8 | 72                  | 19,0 | 63         | 87,5 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 3,02         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,091        | 0,116        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,14         | 0,8123         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88               | 1,11         | 0,8124       |
|           |   | >= 75 years          | 26       | 6,9  | 23         | 88,5 | 22                  | 5,8  | 19         | 86,4 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 6,70         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,168        | 0,210        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,27         | 0,8279         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,79               | 1,21         | 0,8285       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 177      | 47,1 | 159        | 89,8 | 188                 | 49,6 | 165        | 87,8 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 2,37         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,044        | 0,085        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,10         | 0,5315         | 0,8850                        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,05         | 0,5330       |
|           |   | >= 15                | 184      | 48,9 | 162        | 88,0 | 173                 | 45,6 | 150        | 86,7 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,11         | 0,013         | Algorithm converged. | -0,056        | 0,082        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,10         | 0,7039         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,07         | 0,7038       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 149      | 39,6 | 137        | 91,9 | 139                 | 36,7 | 130        | 93,5 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,94         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,076        | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,05         | 0,6054         | 0,2677                        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,6072       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |      |  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |               |        |
|-------|------|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |   | Relative Risk |                                    |                |                               |               | CMH Test             |              |              |               |        |
| Visit | Name | Level                                    | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |      | Rest of the world                        | 212      | 56,4 | 184        | 86,8  | 222                 | 58,6 | 185        | 83,3 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 2,24         | 0,035         | Algorithm converged.  | -0,032       | 0,102        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,96          | 1,13                               | 0,3121         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,04         | 0,3133        |        |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |               |                                    |                |                               |               |                      |              |              |               |        |
|       |      | < 80 kg                                  | 223      | 59,3 | 197        | 88,3  | 212                 | 55,9 | 186        | 87,7 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 1,89         | 0,006         | Algorithm converged.  | -0,055       | 0,067        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,08                               | 0,8460         | 0,5871                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93         | 1,06         | 0,8460        |        |
|       |      | >= 80 kg                                 | 138      | 36,7 | 124        | 89,9  | 149                 | 39,3 | 129        | 86,6 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 2,84         | 0,033         | Algorithm converged.  | -0,042       | 0,107        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,95          | 1,13                               | 0,3887         |                               | 0,96          | Algorithm converged. | 0,89         | 1,05         | 0,3914        |        |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |               |                                    |                |                               |               |                      |              |              |               |        |
|       |      | A/H1pdm                                  | 26       | 6,9  | 25         | 96,2  | 34                  | 9,0  | 30         | 88,2 | 3,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 31,76        | 0,079         | Algorithm converged.  | -0,052       | 0,210        | 1,09          | Algorithm converged.  | 0,94          | 1,26                               | 0,2448         | 0,6792                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,06         | 0,2755        |        |
|       |      | A/H3                                     | 169      | 44,9 | 149        | 88,2  | 179                 | 47,2 | 154        | 86,0 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 2,27         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,049       | 0,092        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,95          | 1,11                               | 0,5528         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,06         | 0,5541        |        |
|       |      | B  | 156      | 41,5 | 137        | 87,8  | 135                 | 35,6 | 119        | 88,1 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48                     | 1,97         | -0,003        | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,072        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,92          | 1,08                               | 0,9316         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9318        |        |
|       |      | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                                    |                |                               |               |                      |              |              |               | 0,3805 |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |               |                                    |                |                               |               |                      |              |              |               |        |
|       |      | A  | 195      | 51,9 | 174        | 89,2  | 213                 | 56,2 | 184        | 86,4 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 2,38         | 0,028         | Algorithm converged.  | -0,035       | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96          | 1,11                               | 0,3793         | 0,6025                        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,04         | 0,3818        |        |
|       |      | B  | 156      | 41,5 | 137        | 87,8  | 135                 | 35,6 | 119        | 88,1 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48                     | 1,97         | -0,003        | Algorithm converged.  | -0,078       | 0,072        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,92          | 1,08                               | 0,9316         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,09         | 0,9318        |        |
|       |      | Miscellaneous                            | 10       | 2,7  | 10         | 100,0 | 13                  | 3,4  | 12         | 92,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |                                    |                |                               |               |                      |              |              |               | 0,3805 |
|       |      | Time to treatment from flu onset         |          |      |            |       |                     |      |            |      |                                    |  |                          |              |               |   |              |              |               |   |               |                                    |                |                               |               |                      |              |              |               |        |
|       |      | >= 0 to <= 24 hours                      | 167      | 44,4 | 151        | 90,4  | 143                 | 37,7 | 130        | 90,9 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 2,04         | -0,005        | Algorithm converged.  | -0,070       | 0,060        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,93          | 1,07                               | 0,8824         | 0,4954                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08         | 0,8828        |        |
|       |      | > 24 to <= 48 hours                      | 193      | 51,3 | 169        | 87,6  | 218                 | 57,5 | 185        | 84,9 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 2,21         | 0,027         | Algorithm converged.  | -0,040       | 0,094        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96          | 1,11                               | 0,4265         |                               | 0,97          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,05         | 0,4294        |        |
|       |      | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE            | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE            |        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Preexisting and worsened symptom                  | Yes  | 66       | 17,6 | 59         | 89,4 | 60                  | 15,8 | 52         | 86,7 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44                     | 3,82         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,086       | 0,141        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17         | 0,6390         | 0,8396                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,6382       |
|       |   | No   | 295      | 78,5 | 262        | 88,8 | 301                 | 79,4 | 263        | 87,4 | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,89         | 0,014         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,066        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5878         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5882       |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 129      | 34,3 | 115        | 89,1 | 129                 | 34,0 | 112        | 86,8 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59                     | 2,65         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,103        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5659         | 0,6487                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5664       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 107      | 28,5 | 94         | 87,9 | 92                  | 24,3 | 81         | 88,0 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,31         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,093       | 0,089        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,11         | 0,9667         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,11         | 0,9668       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 80       | 21,3 | 70         | 87,5 | 99                  | 26,1 | 90         | 90,9 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,27                     | 1,82         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,126       | 0,058        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,87                               | 1,07         | 0,4698         |                               | 1,04     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,15         | 0,4629       |
|       |   | Missing  | 45       | 12,0 | 42         | 93,3 | 41                  | 10,8 | 32         | 78,0 | 3,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,99                     | 15,73        | 0,153         | Algorithm converged. | 0,007        | 0,299        | 1,20          | Algorithm converged. | 1,00                               | 1,43         | 0,0517         |                               | 0,84     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,00         | 0,0422       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 89       | 23,7 | 79         | 88,8 | 94                  | 24,8 | 83         | 88,3 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,60         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,088       | 0,097        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,12         | 0,9212         | 0,7671                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,10         | 0,9214       |
|       |   | No   | 272      | 72,3 | 242        | 89,0 | 267                 | 70,4 | 232        | 86,9 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 2,05         | 0,021         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,076        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4592         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4590       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 73       | 19,4 | 65         | 89,0 | 65                  | 17,2 | 56         | 86,2 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 3,61         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,082       | 0,139        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,17         | 0,6092         | 0,8908                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,10         | 0,6078       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 29                  | 7,7  | 26         | 89,7 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17                     | 4,09         | -0,018        | Algorithm converged. | -0,175       | 0,139        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,17         | 0,8247         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,22         | 0,8269       |
|       |   | Other  | 255      | 67,8 | 227        | 89,0 | 267                 | 70,4 | 233        | 87,3 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,01         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,5353         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,5363       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 145      | 38,6 | 133        | 91,7 | 139                 | 36,7 | 118        | 84,9 | 1,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,93                     | 4,18         | 0,068         | Algorithm converged. | -0,006       | 0,143        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,18         | 0,0760         | 0,0822                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,01         | 0,0730       |
|       |   | No   | 216      | 57,4 | 188        | 87,0 | 222                 | 58,6 | 197        | 88,7 | 0,85                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,51         | -0,017        | Algorithm converged. | -0,078       | 0,044        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,05         | 0,5856         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,95               | 1,09         | 0,5855       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 118      | 31,4 | 102        | 86,4 | 120                 | 31,7 | 101        | 84,2 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58                     | 2,46         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,067       | 0,113        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,14         | 0,6204         | 0,8492                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,08         | 0,6212       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | CMH Test  |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |   |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk |   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 243      | 64,6 | 219        | 90,1 | 241                 | 63,6 | 214        | 88,8  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64                     | 2,06         | 0,013         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,068        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,08         | 0,6347         |                               | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,05         | 0,6349       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes   | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 15                  | 4,0  | 10         | 66,7  | 2,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,43                     | 17,49        | 0,179         | Algorithm converged.  | -0,129       | 0,488        | 1,27          | Algorithm converged.  | 0,83                               | 1,94         | 0,2731         | 0,2915                        | 0,79          | Algorithm converged.  | 0,51               | 1,21         | 0,2827       |
|       |  | No    | 348      | 92,6 | 310        | 89,1 | 346                 | 91,3 | 305        | 88,2  | 1,10                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 1,75         | 0,009         | Algorithm converged.  | -0,038       | 0,057        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,07         | 0,6997         |                               | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,04         | 0,6999       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 26                  | 6,9  | 24         | 92,3  | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 4,31         | -0,056        | Algorithm converged.  | -0,257       | 0,144        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,75                               | 1,18         | 0,5868         | 0,4338                        | 1,07          | Algorithm converged.  | 0,85               | 1,34         | 0,5625       |
|       |  | No    | 346      | 92,0 | 308        | 89,0 | 335                 | 88,4 | 291        | 86,9  | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,77                     | 1,95         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,027       | 0,070        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,08         | 0,3893         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,03         | 0,3887       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 42       | 11,2 | 38         | 90,5 | 49                  | 12,9 | 48         | 98,0  | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02                     | 1,84         | -0,075        | Algorithm converged.  | -0,172       | 0,022        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,83                               | 1,03         | 0,1422         | 0,0484                        | 1,08          | Algorithm converged.  | 0,97               | 1,20         | 0,1204       |
|       |  | No    | 319      | 84,8 | 283        | 88,7 | 312                 | 82,3 | 267        | 85,6  | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,83                     | 2,12         | 0,031         | Algorithm converged.  | -0,021       | 0,084        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,98                               | 1,10         | 0,2399         |                               | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,02         | 0,2391       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 106      | 28,2 | 94         | 88,7 | 94                  | 24,8 | 82         | 87,2  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 2,69         | 0,014         | Algorithm converged.  | -0,076       | 0,105        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,92                               | 1,13         | 0,7545         | 0,9551                        | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,09         | 0,7542       |
|       |  | No    | 255      | 67,8 | 227        | 89,0 | 267                 | 70,4 | 233        | 87,3  | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69                     | 2,01         | 0,018         | Algorithm converged.  | -0,038       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,09         | 0,5353         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,04         | 0,5363       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,3711       |
|       |  | No    | 351      | 93,4 | 312        | 88,9 | 353                 | 93,1 | 307        | 87,0  | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 1,89         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,029       | 0,067        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,97                               | 1,08         | 0,4345         |                               | 0,98          | Algorithm converged.  | 0,93               | 1,03         | 0,4347       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 46       | 12,2 | 38         | 82,6 | 53                  | 14,0 | 49         | 92,5  | 0,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 1,38         | -0,098        | Algorithm converged.  | -0,229       | 0,032        | 0,89          | Algorithm converged.  | 0,77                               | 1,04         | 0,1500         | 0,0593                        | 1,12          | Algorithm converged.  | 0,96               | 1,30         | 0,1364       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|---|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |   |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No                   | 315      | 83,8 | 283        | 89,8 | 308                 | 81,3 | 266        | 86,4 | 1,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,86                     | 2,28         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,016       | 0,086        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,10         | 0,1812         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,02         | 0,1801       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes                  | 33       | 8,8  | 28         | 84,8 | 43                  | 11,3 | 39         | 90,7 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 2,33         | -0,058        | Algorithm converged. | -0,209       | 0,092        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,79                               | 1,11         | 0,4502         | 0,2898                        | 1,07     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,27         | 0,4371       |
|           |   | No                   | 328      | 87,2 | 293        | 89,3 | 318                 | 83,9 | 276        | 86,8 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 2,05         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,025       | 0,075        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,09         | 0,3210         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,03         | 0,3202       |
| 456 Hours | All   | n/a                  | 323      | 85,9 | 285        | 88,2 | 325                 | 85,8 | 282        | 86,8 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,82         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,036       | 0,066        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5726         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,04         | 0,5729       |
|           | Sex   | Male                 | 156      | 41,5 | 144        | 92,3 | 161                 | 42,5 | 141        | 87,6 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 3,61         | 0,047         | Algorithm converged. | -0,019       | 0,113        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,13         | 0,1620         | 0,2322                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,02         | 0,1629       |
|           |   | Female               | 167      | 44,4 | 141        | 84,4 | 164                 | 43,3 | 141        | 86,0 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 1,62         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,092       | 0,061        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,07         | 0,6923         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,11         | 0,6928       |
|           | Age   | < 18 years           | 11       | 2,9  | 7          | 63,6 | 14                  | 3,7  | 11         | 78,6 | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08                     | 2,81         | -0,149        | Algorithm converged. | -0,506       | 0,207        | 0,81          | Algorithm converged. | 0,48                               | 1,37         | 0,4302         | 0,4758                        | 1,23     | Algorithm converged. | 0,73               | 2,08         | 0,4186       |
|           |   | >= 18 to <= 64 years | 216      | 57,4 | 193        | 89,4 | 231                 | 60,9 | 206        | 89,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,85         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,056       | 0,059        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,07         | 0,9525         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,9526       |
|           |   | >= 65 to <= 74 years | 73       | 19,4 | 66         | 90,4 | 60                  | 15,8 | 49         | 81,7 | 2,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 5,85         | 0,087         | Algorithm converged. | -0,032       | 0,206        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,28         | 0,1581         |                               | 0,90     | Algorithm converged. | 0,78               | 1,04         | 0,1439       |
|           |   | >= 75 years          | 23       | 6,1  | 19         | 82,6 | 20                  | 5,3  | 16         | 80,0 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 5,52         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,208       | 0,260        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,38         | 0,8274         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,29         | 0,8284       |
|           | Composite symptom score at baseline           | <= 14                | 153      | 40,7 | 138        | 90,2 | 167                 | 44,1 | 149        | 89,2 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 2,29         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,076        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,09         | 0,7742         | 0,7877                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,07         | 0,7750       |
|           |   | >= 15                | 170      | 45,2 | 147        | 86,5 | 158                 | 41,7 | 133        | 84,2 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,22         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,100        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12         | 0,5584         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,07         | 0,5577       |
|           | Geographic region                             | Asia                 | 121      | 32,2 | 114        | 94,2 | 114                 | 30,1 | 107        | 93,9 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,36                     | 3,14         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,057       | 0,064        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,07         | 0,9085         | 0,7589                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,06         | 0,9087       |
|           |   | Rest of the world    | 202      | 53,7 | 171        | 84,7 | 211                 | 55,7 | 175        | 82,9 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67                     | 1,92         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,088        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6362         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,07         | 0,6369       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level               | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|---------------------|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |                     | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                      |              |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |                     | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Body weight                              | < 80 kg             | 195      | 51,9 | 171        | 87,7  | 185                 | 48,8 | 161        | 87,0 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,58                     | 1,95         | 0,007         | Algorithm converged.  | -0,060        | 0,074        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,93                               | 1,09         | 0,8454         | 0,7092                        | 0,99     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,07         | 0,8455       |
|       |  | >= 80 kg            | 128      | 34,0 | 114        | 89,1  | 140                 | 36,9 | 121        | 86,4 | 1,28                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,67         | 0,026         | Algorithm converged.  | -0,052        | 0,105        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,13         | 0,5105         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,06         | 0,5130       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm             | 20       | 5,3  | 20         | 100,0 | 31                  | 8,2  | 29         | 93,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                    |              |                | NE                            | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,2512       |
|       |  | A/H3                | 156      | 41,5 | 135        | 86,5  | 162                 | 42,7 | 132        | 81,5 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 2,68         | 0,051         | Algorithm converged.  | -0,030        | 0,131        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,96                               | 1,17         | 0,2190         |                               | 0,94     | Algorithm converged.                                | 0,86               | 1,04         | 0,2200       |
|       |  | B                   | 138      | 36,7 | 122        | 88,4  | 120                 | 31,7 | 110        | 91,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,59         | -0,033        | Algorithm converged.  | -0,105        | 0,040        | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,89                               | 1,05         | 0,3808         |                               | 1,04     | Algorithm converged.                                | 0,96               | 1,12         | 0,3864       |
|       |  | Miscellaneous       | 9        | 2,4  | 8          | 88,9  | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,45        | -0,028        | Algorithm converged.  | -0,286        | 0,230        | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,73                               | 1,29         | 0,8336         |                               | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,77               | 1,37         | 0,8341       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A                   | 176      | 46,8 | 155        | 88,1  | 193                 | 50,9 | 161        | 83,4 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,81                     | 2,65         | 0,046         | Algorithm converged.  | -0,025        | 0,118        | 1,06          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,15         | 0,2012         | 0,3032                        | 0,95     | Algorithm converged.                                | 0,87               | 1,03         | 0,2041       |
|       |  | B                   | 138      | 36,7 | 122        | 88,4  | 120                 | 31,7 | 110        | 91,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,59         | -0,033        | Algorithm converged.  | -0,105        | 0,040        | 0,96          | Algorithm converged.                                | 0,89                               | 1,05         | 0,3808         |                               | 1,04     | Algorithm converged.                                | 0,96               | 1,12         | 0,3864       |
|       |  | Miscellaneous       | 9        | 2,4  | 8          | 88,9  | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 13,45        | -0,028        | Algorithm converged.  | -0,286        | 0,230        | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,73                               | 1,29         | 0,8336         |                               | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,77               | 1,37         | 0,8341       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours | 147      | 39,1 | 134        | 91,2  | 124                 | 32,7 | 111        | 89,5 | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 2,71         | 0,016         | Algorithm converged.  | -0,054        | 0,087        | 1,02          | Algorithm converged.                                | 0,94                               | 1,10         | 0,6503         | 0,8553                        | 0,98     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,06         | 0,6484       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours | 175      | 46,5 | 150        | 85,7  | 201                 | 53,0 | 171        | 85,1 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59                     | 1,87         | 0,006         | Algorithm converged.  | -0,065        | 0,078        | 1,01          | Algorithm converged.                                | 0,93                               | 1,10         | 0,8608         |                               | 0,99     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,08         | 0,8612       |
|       |  | Missing             | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE  | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE       | NE  | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                 | 64       | 17,0 | 54         | 84,4  | 57                  | 15,0 | 51         | 89,5 | 0,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22                     | 1,87         | -0,051        | Algorithm converged.  | -0,170        | 0,068        | 0,94          | Algorithm converged.                                | 0,82                               | 1,08         | 0,4047         | 0,2343                        | 1,06     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,22         | 0,4105       |
|       |  | No                  | 259      | 68,9 | 231        | 89,2  | 268                 | 70,7 | 231        | 86,2 | 1,32                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,23         | 0,030         | Algorithm converged.  | -0,026        | 0,086        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,97                               | 1,10         | 0,2954         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,03         | 0,2963       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |   |  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |               |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |          |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------|--------------|--------------|
| Visit | Name  | Level  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              | Relative Risk |               |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                      | CMH Test |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason   |          | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Meals before and after dosing                     | Dosing < 2 hours from food intake                    | 114      | 30,3 | 105        | 92,1 | 114                 | 30,1 | 101        | 88,6 | 1,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 3,67         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,041       | 0,112         | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13         | 0,3705         | 0,3740                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,88     | 1,05         | 0,3707       |
|       |   | Dosing within 2-4 hours from food intake             | 96       | 25,5 | 82         | 85,4 | 85                  | 22,4 | 73         | 85,9 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 2,21         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,107       | 0,098         | 0,99          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,12         | 0,9289         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89     | 1,13         | 0,9292       |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 69       | 18,4 | 57         | 82,6 | 88                  | 23,2 | 78         | 88,6 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 1,51         | -0,060        | Algorithm converged. | -0,172       | 0,051         | 0,93          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,06         | 0,2942         |                               | 1,07          | Algorithm converged. | 0,94     | 1,22         | 0,2817       |
|       |   | Missing  | 44       | 11,7 | 41         | 93,2 | 38                  | 10,0 | 30         | 78,9 | 3,64                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,89                     | 14,90        | 0,142         | Algorithm converged. | -0,007       | 0,292         | 1,18          | Algorithm converged. | 0,98                               | 1,42         | 0,0752         |                               | 0,85          | Algorithm converged. | 0,71     | 1,02         | 0,0609       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 79       | 21,0 | 69         | 87,3 | 82                  | 21,6 | 69         | 84,1 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 3,16         | 0,032         | Algorithm converged. | -0,076       | 0,140         | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,18         | 0,5620         | 0,7050                        | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85     | 1,09         | 0,5636       |
|       |   | No   | 244      | 64,9 | 216        | 88,5 | 243                 | 64,1 | 213        | 87,7 | 1,09                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,88         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,049       | 0,066         | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,08         | 0,7669         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93     | 1,06         | 0,7671       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 69       | 18,4 | 61         | 88,4 | 55                  | 14,5 | 45         | 81,8 | 1,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 4,64         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,061       | 0,193         | 1,08          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,26         | 0,3151         | 0,4411                        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,80     | 1,08         | 0,3028       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 27       | 7,2  | 24         | 88,9 | 25                  | 6,6  | 20         | 80,0 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42                     | 9,42         | 0,089         | Algorithm converged. | -0,108       | 0,285         | 1,11          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,41         | 0,3837         |                               | 0,90          | Algorithm converged. | 0,71     | 1,14         | 0,3794       |
|       |   | Other  | 227      | 60,4 | 200        | 88,1 | 245                 | 64,6 | 217        | 88,6 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,68         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,063       | 0,053         | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,06         | 0,8749         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94     | 1,07         | 0,8749       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 131      | 34,8 | 116        | 88,5 | 127                 | 33,5 | 116        | 91,3 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,66         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,101       | 0,045         | 0,97          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,05         | 0,4564         | 0,1724                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95     | 1,12         | 0,4578       |
|       |   | No   | 192      | 51,1 | 169        | 88,0 | 198                 | 52,2 | 166        | 83,8 | 1,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,80                     | 2,52         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,111         | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2353         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,88     | 1,03         | 0,2361       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 107      | 28,5 | 92         | 86,0 | 107                 | 28,2 | 91         | 85,0 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,31         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,085       | 0,104         | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,13         | 0,8460         | 0,8952                        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,89     | 1,10         | 0,8464       |
|       |   | No   | 216      | 57,4 | 193        | 89,4 | 218                 | 57,5 | 191        | 87,6 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66                     | 2,14         | 0,017         | Algorithm converged. | -0,043       | 0,077         | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,09         | 0,5709         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92     | 1,05         | 0,5713       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 13       | 3,5  | 11         | 84,6 | 14                  | 3,7  | 8          | 57,1 | 4,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 26,01        | 0,275         | Algorithm converged. | -0,050       | 0,600         | 1,48          | Algorithm converged. | 0,89                               | 2,46         | 0,1310         | 0,1169                        | 0,68          | Algorithm converged. | 0,41     | 1,12         | 0,1253       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               | CMH Test             |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                      |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk |                      | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | No    | 310      | 82,4 | 274        | 88,4 | 311                 | 82,1 | 274        | 88,1 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,68         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,048       | 0,054        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,06         | 0,9125         |                               | 1,00          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,06         | 0,9125       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 14       | 3,7  | 12         | 85,7 | 23                  | 6,1  | 21         | 91,3 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07                     | 4,59         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,272       | 0,161        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,20         | 0,6179         | 0,4901                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,83               | 1,37         | 0,6004       |
|       |  | No    | 309      | 82,2 | 273        | 88,3 | 302                 | 79,7 | 261        | 86,4 | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74                     | 1,92         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,4739         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,4737       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 39       | 10,4 | 37         | 94,9 | 43                  | 11,3 | 41         | 95,3 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 6,73         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,098       | 0,089        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9204         | 0,6591                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,9207       |
|       |  | No    | 284      | 75,5 | 248        | 87,3 | 282                 | 74,4 | 241        | 85,5 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,72                     | 1,90         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,038       | 0,075        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,5183         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,5184       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 96       | 25,5 | 85         | 88,5 | 80                  | 21,1 | 65         | 81,3 | 1,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,77                     | 4,14         | 0,073         | Algorithm converged. | -0,034       | 0,180        | 1,09          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,24         | 0,1865         | 0,2041                        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,81               | 1,04         | 0,1758       |
|       |  | No    | 227      | 60,4 | 200        | 88,1 | 245                 | 64,6 | 217        | 88,6 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,68         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,063       | 0,053        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,06         | 0,8749         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,94               | 1,07         | 0,8749       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 7        | 1,9  | 6          | 85,7 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 28,42        | 0,107         | Algorithm converged. | -0,289       | 0,504        | 1,14          | Algorithm converged. | 0,69                               | 1,89         | 0,6018         | 0,6414                        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,53               | 1,44         | 0,6171       |
|       |  | No    | 316      | 84,0 | 279        | 88,3 | 317                 | 83,6 | 276        | 87,1 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70                     | 1,80         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,063        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,6393         |                               | 0,99          | Algorithm converged. | 0,93               | 1,05         | 0,6395       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 42       | 11,2 | 37         | 88,1 | 44                  | 11,6 | 39         | 88,6 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 3,55         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,141       | 0,130        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,16         | 0,9377         | 0,7542                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,86               | 1,17         | 0,9380       |
|       |  | No    | 281      | 74,7 | 248        | 88,3 | 281                 | 74,1 | 243        | 86,5 | 1,18                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,94         | 0,018         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,073        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,09         | 0,5257         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,5259       |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 32       | 8,5  | 27         | 84,4 | 40                  | 10,6 | 34         | 85,0 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26                     | 3,46         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,174       | 0,161        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,21         | 0,9417         | 0,8042                        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,83               | 1,23         | 0,9420       |
|       |  | No    | 291      | 77,4 | 258        | 88,7 | 285                 | 75,2 | 248        | 87,0 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,92         | 0,016         | Algorithm converged. | -0,037       | 0,070        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5469         |                               | 0,98          | Algorithm converged. | 0,92               | 1,04         | 0,5468       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-----------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|           |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|           |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| 480 Hours | All                                      | n/a                  | 294      | 78,2 | 258        | 87,8 | 298                 | 78,6 | 257        | 86,2 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71                     | 1,85         | 0,015         | Algorithm converged. | -0,039        | 0,069        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,08         | 0,5841         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,92               | 1,05         | 0,5844       |
|           | Sex                                      | Male                 | 139      | 37,0 | 125        | 89,9 | 146                 | 38,5 | 128        | 87,7 | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60                     | 2,63         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,051        | 0,096        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,5456         | 0,8198                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,5471       |
|           |  | Female               | 155      | 41,2 | 133        | 85,8 | 152                 | 40,1 | 129        | 84,9 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 2,03         | 0,009         | Algorithm converged. | -0,070        | 0,089        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,8164         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,09         | 0,8166       |
|           | Age                                      | < 18 years           | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 21,19        | 0,052         | Algorithm converged. | -0,198        | 0,302        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,41         | 0,6847         | 0,6725                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,71               | 1,25         | 0,6975       |
|           |  | >= 18 to <= 64 years | 197      | 52,4 | 172        | 87,3 | 209                 | 55,1 | 184        | 88,0 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52                     | 1,69         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,071        | 0,057        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,07         | 0,8235         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,08         | 0,8235       |
|           |  | >= 65 to <= 74 years | 65       | 17,3 | 57         | 87,7 | 58                  | 15,3 | 47         | 81,0 | 1,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,62                     | 4,48         | 0,067         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,195        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,26         | 0,3157         |                               | 0,92     | Algorithm converged. | 0,79               | 1,08         | 0,3097       |
|           |  | >= 75 years          | 21       | 5,6  | 19         | 90,5 | 17                  | 4,5  | 14         | 82,4 | 2,04                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 13,85        | 0,081         | Algorithm converged. | -0,139        | 0,302        | 1,10          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,43         | 0,4785         |                               | 0,91     | Algorithm converged. | 0,70               | 1,18         | 0,4673       |
|           | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 137      | 36,4 | 119        | 86,9 | 149                 | 39,3 | 128        | 85,9 | 1,08                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55                     | 2,14         | 0,010         | Algorithm converged. | -0,070        | 0,089        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,11         | 0,8138         | 0,8593                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,08         | 0,8144       |
|           |  | >= 15                | 157      | 41,8 | 139        | 88,5 | 149                 | 39,3 | 129        | 86,6 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,36         | 0,020         | Algorithm converged. | -0,054        | 0,094        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,11         | 0,6046         |                               | 0,98     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,06         | 0,6043       |
|           | Geographic region                        | Asia                 | 106      | 28,2 | 94         | 88,7 | 95                  | 25,1 | 87         | 91,6 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28                     | 1,85         | -0,029        | Algorithm converged. | -0,111        | 0,053        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,88                               | 1,06         | 0,4900         | 0,2443                        | 1,03     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,13         | 0,4940       |
|           |  | Rest of the world    | 188      | 50,6 | 164        | 87,2 | 203                 | 53,6 | 170        | 83,7 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,75                     | 2,34         | 0,035         | Algorithm converged. | -0,035        | 0,105        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,13         | 0,3269         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,3291       |
|           | Body weight                              | < 80 kg              | 177      | 47,1 | 157        | 88,7 | 169                 | 44,6 | 145        | 85,8 | 1,30                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69                     | 2,45         | 0,029         | Algorithm converged. | -0,041        | 0,099        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,4197         | 0,5479                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,05         | 0,4187       |
|           |  | >= 80 kg             | 117      | 31,1 | 101        | 86,3 | 129                 | 34,0 | 112        | 86,8 | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,46                     | 2,00         | -0,005        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,080        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,10         | 0,9092         |                               | 1,01     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,11         | 0,9093       |
|           | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 20       | 5,3  | 19         | 95,0 | 30                  | 7,9  | 27         | 90,0 | 2,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 21,87        | 0,050         | Algorithm converged. | -0,094        | 0,194        | 1,06          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,23         | 0,4970         | NE                            | 0,95     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,11         | 0,5274       |
|           |  | A/H3                 | 143      | 38,0 | 123        | 86,0 | 149                 | 39,3 | 124        | 83,2 | 1,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,35         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,055        | 0,111        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,14         | 0,5084         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,07         | 0,5095       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                                    | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |   |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|---|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk   |              |               |                      | Relative Risk                      |   |                |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (1r) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |  | B  | 122      | 32,4 | 107        | 87,7  | 107                 | 28,2 | 95         | 88,8 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 2,02         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,094  | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09  | 0,7998         |                               | 1,01     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,11         | 0,8008       |
|       |  | Miscellaneous                            | 9        | 2,4  | 9          | 100,0 | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *                                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,3865       |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 2 | A  | 163      | 43,4 | 142        | 87,1  | 179                 | 47,2 | 151        | 84,4 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 2,31         | 0,028         | Algorithm converged. | -0,046  | 0,102        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13  | 0,4653         | NE                            | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,06         | 0,4676       |
|       |  | B  | 122      | 32,4 | 107        | 87,7  | 107                 | 28,2 | 95         | 88,8 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40                     | 2,02         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,094  | 0,073        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,09  | 0,7998         |                               | 1,01     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,11         | 0,8008       |
|       |  | Miscellaneous                            | 9        | 2,4  | 9          | 100,0 | 12                  | 3,2  | 11         | 91,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |               |                      | *                                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                |                               | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,3865       |
|       | Time to treatment from flu onset         | >= 0 to <= 24 hours                      | 132      | 35,1 | 117        | 88,6  | 114                 | 30,1 | 102        | 89,5 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41                     | 2,05         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,087  | 0,070        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,91                               | 1,08  | 0,8336         | 0,5141                        | 1,01     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,10         | 0,8344       |
|       |  | > 24 to <= 48 hours                      | 161      | 42,8 | 140        | 87,0  | 184                 | 48,5 | 155        | 84,2 | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 2,29         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,047  | 0,101        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,13  | 0,4720         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,06         | 0,4751       |
|       |  | Missing                                  | 1        | 0,3  | 1          | 100,0 | 0                   | 0,0  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE  | NE             | NE                            | NE       | NE  | NE                 | NE           | NE           |
|       | Preexisting and worsened symptom         | Yes                                      | 60       | 16,0 | 53         | 88,3  | 53                  | 14,0 | 48         | 90,6 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23                     | 2,65         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,135  | 0,091        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,86                               | 1,11  | 0,6990         | 0,4883                        | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,16         | 0,7019       |
|       |  | No                                       | 234      | 62,2 | 205        | 87,6  | 245                 | 64,6 | 209        | 85,3 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 2,06         | 0,023         | Algorithm converged. | -0,038  | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,96                               | 1,10  | 0,4618         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,91               | 1,05         | 0,4628       |
|       | Meals before and after dosing            | Dosing < 2 hours from food intake        | 102      | 27,1 | 94         | 92,2  | 104                 | 27,4 | 93         | 89,4 | 1,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53                     | 3,61         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,052  | 0,106        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                               | 1,12  | 0,4977         | 0,2146                        | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,06         | 0,4988       |
|       |  | Dosing within 2-4 hours from food intake | 89       | 23,7 | 78         | 87,6  | 81                  | 21,4 | 68         | 84,0 | 1,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57                     | 3,22         | 0,037         | Algorithm converged. | -0,068  | 0,142        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,18  | 0,4934         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,85               | 1,08         | 0,4914       |
|       |  | Dosing > 4 hours from food intake        | 63       | 16,8 | 50         | 79,4  | 78                  | 20,6 | 69         | 88,5 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20                     | 1,26         | -0,091        | Algorithm converged. | -0,213  | 0,032        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,77                               | 1,04  | 0,1542         |                               | 1,11     | Algorithm converged.                                | 0,96               | 1,29         | 0,1403       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                      |              |              |               |
|-------|--|--|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|------|-----------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |      | Odds Ratio                        |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                     |              |                |                               |          |                      |                      |              |              |               |
|       |  |  | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %    | Odds Ratio                        | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       |  | Missing  | 40       | 10,6 | 36         | 90,0 | 35                 | 9,2  | 27         | 77,1 | 2,67                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 9,78         | 0,129         | Algorithm converged. | -0,039        | 0,296        | 1,17          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,44         | 0,1460         |                               |          | 0,86                 | Algorithm converged. | 0,70         | 1,06         | 0,1323        |
|       | Vaccination status   | Yes  | 74       | 19,7 | 64         | 86,5 | 75                 | 19,8 | 63         | 84,0 | 1,22                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,49                     | 3,02         | 0,025         | Algorithm converged. | -0,089        | 0,139        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,18         | 0,6688         | 0,8391                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,85                 | 1,11         | 0,6699       |               |
|       |  | No   | 220      | 58,5 | 194        | 88,2 | 223                | 58,8 | 194        | 87,0 | 1,12                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,63                     | 1,96         | 0,012         | Algorithm converged. | -0,050        | 0,073        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,09         | 0,7050         |                               |          | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,06         | 0,7053        |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 60       | 16,0 | 52         | 86,7 | 51                 | 13,5 | 41         | 80,4 | 1,59                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57                     | 4,38         | 0,063         | Algorithm converged. | -0,076        | 0,202        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,91                              | 1,28         | 0,3806         | 0,4725                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,78                 | 1,10         | 0,3736       |               |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 26       | 6,9  | 24         | 92,3 | 24                 | 6,3  | 20         | 83,3 | 2,40                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 14,49        | 0,090         | Algorithm converged. | -0,091        | 0,271        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,90                              | 1,37         | 0,3410         |                               |          | 0,90                 | Algorithm converged. | 0,73         | 1,11         | 0,3341        |
|       |  | Other  | 208      | 55,3 | 182        | 87,5 | 223                | 58,8 | 196        | 87,9 | 0,96                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,54                     | 1,71         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,066        | 0,058        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,07         | 0,9014         |                               |          | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,94         | 1,08         | 0,9015        |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 122      | 32,4 | 109        | 89,3 | 117                | 30,9 | 101        | 86,3 | 1,33                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,61                     | 2,90         | 0,030         | Algorithm converged. | -0,053        | 0,113        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,94                              | 1,14         | 0,4765         | 0,6474                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,88                 | 1,06         | 0,4757       |               |
|       |  | No   | 172      | 45,7 | 149        | 86,6 | 181                | 47,8 | 156        | 86,2 | 1,04                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56                     | 1,91         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,067        | 0,076        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,93                              | 1,09         | 0,9040         |                               |          | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,92         | 1,08         | 0,9042        |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 96       | 25,5 | 80         | 83,3 | 98                 | 25,9 | 81         | 82,7 | 1,05                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50                     | 2,22         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,099        | 0,113        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                              | 1,15         | 0,8996         | 0,8589                        | 0,99     | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,13         | 0,8999       |               |
|       |  | No   | 198      | 52,7 | 178        | 89,9 | 200                | 52,8 | 176        | 88,0 | 1,21                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,65                     | 2,28         | 0,019         | Algorithm converged. | -0,043        | 0,081        | 1,02          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,09         | 0,5458         |                               |          | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,91         | 1,05         | 0,5463        |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 12       | 3,2  | 10         | 83,3 | 13                 | 3,4  | 8          | 61,5 | 3,12                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47                     | 20,58        | 0,218         | Algorithm converged. | -0,120        | 0,556        | 1,35          | Algorithm converged. | 0,82                              | 2,23         | 0,2334         | 0,2325                        | 0,74     | Algorithm converged. | 0,45                 | 1,22         | 0,2348       |               |
|       |  | No   | 282      | 75,0 | 248        | 87,9 | 285                | 75,2 | 249        | 87,4 | 1,05                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,64                     | 1,74         | 0,006         | Algorithm converged. | -0,048        | 0,060        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,95                              | 1,07         | 0,8352         |                               |          | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,93         | 1,06         | 0,8353        |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 13       | 3,5  | 12         | 92,3 | 20                 | 5,3  | 18         | 90,0 | 1,33                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 16,39        | 0,023         | Algorithm converged. | -0,173        | 0,219        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,83                              | 1,27         | 0,8170         | 0,9500                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,79                 | 1,21         | 0,8244       |               |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-----------|---|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |
|           |   |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           |   | No    | 281      | 74,7 | 246        | 87,5 | 278                 | 73,4 | 239        | 86,0  | 1,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,87         | 0,016         | Algorithm converged.  | -0,040       | 0,072        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,09         | 0,5834         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,05         | 0,5835       |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes   | 36       | 9,6  | 33         | 91,7 | 39                  | 10,3 | 37         | 94,9  | 0,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 3,78         | -0,032        | Algorithm converged.  | -0,146       | 0,082        | 0,97          | Algorithm converged.  | 0,85                               | 1,09         | 0,5826         | 0,3943                        | 1,03     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,17         | 0,5808       |
|           |   | No    | 258      | 68,6 | 225        | 87,2 | 259                 | 68,3 | 220        | 84,9  | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 1,99         | 0,023         | Algorithm converged.  | -0,037       | 0,082        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,10         | 0,4568         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,04         | 0,4570       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes   | 86       | 22,9 | 76         | 88,4 | 75                  | 19,8 | 61         | 81,3  | 1,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 4,20         | 0,070         | Algorithm converged.  | -0,041       | 0,182        | 1,09          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,24         | 0,2205         | 0,2475                        | 0,92     | Algorithm converged.  | 0,81               | 1,05         | 0,2124       |
|           |   | No    | 208      | 55,3 | 182        | 87,5 | 223                 | 58,8 | 196        | 87,9  | 0,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 1,71         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,066       | 0,058        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,07         | 0,9014         |                               | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,08         | 0,9015       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes   | 7        | 1,9  | 6          | 85,7 | 8                   | 2,1  | 8          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,2850       |
|           |   | No    | 287      | 76,3 | 252        | 87,8 | 290                 | 76,5 | 249        | 85,9  | 1,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73                     | 1,92         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,036       | 0,075        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,09         | 0,4902         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,04         | 0,4906       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes   | 36       | 9,6  | 31         | 86,1 | 37                  | 9,8  | 34         | 91,9  | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12                     | 2,48         | -0,058        | Algorithm converged.  | -0,201       | 0,085        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,80                               | 1,10         | 0,4329         | 0,2892                        | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,26         | 0,4324       |
|           |   | No    | 258      | 68,6 | 227        | 88,0 | 261                 | 68,9 | 223        | 85,4  | 1,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,75                     | 2,08         | 0,025         | Algorithm converged.  | -0,033       | 0,084        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,10         | 0,3935         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,04         | 0,3939       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes   | 29       | 7,7  | 24         | 82,8 | 37                  | 9,8  | 32         | 86,5  | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 2,89         | -0,037        | Algorithm converged.  | -0,213       | 0,139        | 0,96          | Algorithm converged.  | 0,78                               | 1,18         | 0,6799         | 0,5370                        | 1,05     | Algorithm converged.  | 0,85               | 1,29         | 0,6774       |
|           |   | No    | 265      | 70,5 | 234        | 88,3 | 261                 | 68,9 | 225        | 86,2  | 1,21                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72                     | 2,02         | 0,021         | Algorithm converged.  | -0,036       | 0,078        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,09         | 0,4717         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,04         | 0,4716       |
| 504 Hours | All   | n/a   | 260      | 69,1 | 228        | 87,7 | 253                 | 66,8 | 215        | 85,0  | 1,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 2,09         | 0,027         | Algorithm converged.  | -0,032       | 0,087        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,11         | 0,3720         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,04         | 0,3714       |
|           | Sex   | Male  | 121      | 32,2 | 104        | 86,0 | 123                 | 32,5 | 107        | 87,0  | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 1,91         | -0,010        | Algorithm converged.  | -0,096       | 0,075        | 0,99          | Algorithm converged.  | 0,89                               | 1,09         | 0,8121         | 0,2373                        | 1,01     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,12         | 0,8124       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name | Level                                    | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|------|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |      |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |      | Female                                   | 139      | 37,0 | 124        | 89,2 | 130                 | 34,3 | 108        | 83,1 | 1,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 3,41         | 0,061         | Algorithm converged. | -0,021        | 0,144        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,18         | 0,1492         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,85               | 1,03         | 0,1453       |
|       |      | Age                                      |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 18 years                               | 10       | 2,7  | 9          | 90,0 | 12                  | 3,2  | 10         | 83,3 | 1,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 23,37        | 0,067         | Algorithm converged. | -0,214        | 0,348        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,78                               | 1,50         | 0,6442         | 0,9749                        | 0,93     | Algorithm converged. | 0,67               | 1,28         | 0,6576       |
|       |      | >= 18 to <= 64 years                     | 174      | 46,3 | 154        | 88,5 | 177                 | 46,7 | 152        | 85,9 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68                     | 2,38         | 0,026         | Algorithm converged. | -0,044        | 0,096        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,12         | 0,4612         |                               | 0,97     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,05         | 0,4618       |
|       |      | >= 65 to <= 74 years                     | 57       | 15,2 | 49         | 86,0 | 50                  | 13,2 | 41         | 82,0 | 1,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48                     | 3,80         | 0,040         | Algorithm converged. | -0,100        | 0,179        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,24         | 0,5793         |                               | 0,95     | Algorithm converged. | 0,81               | 1,13         | 0,5774       |
|       |      | >= 75 years                              | 19       | 5,1  | 16         | 84,2 | 14                  | 3,7  | 12         | 85,7 | 0,89                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13                     | 6,18         | -0,015        | Algorithm converged. | -0,261        | 0,231        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,74                               | 1,31         | 0,9045         |                               | 1,02     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,36         | 0,9067       |
|       |      | Composite symptom score at baseline      |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | <= 14                                    | 120      | 31,9 | 110        | 91,7 | 121                 | 31,9 | 104        | 86,0 | 1,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,79                     | 4,11         | 0,057         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,136        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,17         | 0,1608         | 0,3736                        | 0,94     | Algorithm converged. | 0,86               | 1,03         | 0,1604       |
|       |      | >= 15                                    | 140      | 37,2 | 118        | 84,3 | 132                 | 34,8 | 111        | 84,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53                     | 1,95         | 0,002         | Algorithm converged. | -0,085        | 0,089        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,11         | 0,9649         |                               | 1,00     | Algorithm converged. | 0,90               | 1,11         | 0,9650       |
|       |      | Geographic region                        |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | Asia                                     | 90       | 23,9 | 85         | 94,4 | 77                  | 20,3 | 73         | 94,8 | 0,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,24                     | 3,60         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,072        | 0,065        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,93                               | 1,07         | 0,9178         | 0,4640                        | 1,00     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,08         | 0,9183       |
|       |      | Rest of the world                        | 170      | 45,2 | 143        | 84,1 | 176                 | 46,4 | 142        | 80,7 | 1,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 2,21         | 0,034         | Algorithm converged. | -0,046        | 0,114        | 1,04          | Algorithm converged. | 0,95                               | 1,15         | 0,4015         |                               | 0,96     | Algorithm converged. | 0,87               | 1,06         | 0,4025       |
|       |      | Body weight                              |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | < 80 kg                                  | 152      | 40,4 | 138        | 90,8 | 142                 | 37,5 | 123        | 86,6 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73                     | 3,17         | 0,042         | Algorithm converged. | -0,031        | 0,114        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,14         | 0,2618         | 0,5735                        | 0,95     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,04         | 0,2585       |
|       |      | >= 80 kg                                 | 108      | 28,7 | 90         | 83,3 | 111                 | 29,3 | 92         | 82,9 | 1,03                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51                     | 2,09         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,095        | 0,104        | 1,01          | Algorithm converged. | 0,89                               | 1,13         | 0,9291         |                               | 0,99     | Algorithm converged. | 0,88               | 1,12         | 0,9293       |
|       |      | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      |                                    |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |      | A/H1pdm                                  | 19       | 5,1  | 18         | 94,7 | 26                  | 6,9  | 22         | 84,6 | 3,27                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,34                     | 31,93        | 0,101         | Algorithm converged. | -0,070        | 0,272        | 1,12          | Algorithm converged. | 0,92                               | 1,36         | 0,2565         | NE                            | 0,89     | Algorithm converged. | 0,73               | 1,09         | 0,2914       |
|       |      | A/H3                                     | 127      | 33,8 | 112        | 88,2 | 125                 | 33,0 | 102        | 81,6 | 1,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83                     | 3,40         | 0,066         | Algorithm converged. | -0,022        | 0,154        | 1,08          | Algorithm converged. | 0,97                               | 1,20         | 0,1464         |                               | 0,93     | Algorithm converged. | 0,83               | 1,03         | 0,1447       |
|       |      | B  | 105      | 27,9 | 89         | 84,8 | 90                  | 23,7 | 80         | 88,9 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,62         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,136        | 0,053        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,85                               | 1,06         | 0,3933         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,17         | 0,3992       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level  | (N=376)  |      |            |       | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|--|----------|------|------------|-------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |  | Patients |      | with Event |       | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |  | n        | %    | n          | %     | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | Vaccination status   | Yes  | 66       | 17,6 | 58         | 87,9  | 63                  | 16,6 | 53         | 84,1 | 1,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 3,72         | 0,038         | Algorithm converged.  | -0,082       | 0,157        | 1,04          | Algorithm converged.  | 0,91                               | 1,20         | 0,5406         | 0,8425                        | 0,96     | Algorithm converged.  | 0,83               | 1,10         | 0,5403       |
|       |  | No   | 194      | 51,6 | 170        | 87,6  | 190                 | 50,1 | 162        | 85,3 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 2,20         | 0,024         | Algorithm converged.  | -0,045       | 0,092        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,11         | 0,4988         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,05         | 0,4987       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors                   | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 54       | 14,4 | 46         | 85,2  | 43                  | 11,3 | 34         | 79,1 | 1,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53                     | 4,35         | 0,061         | Algorithm converged.  | -0,093       | 0,215        | 1,08          | Algorithm converged.  | 0,89                               | 1,30         | 0,4417         | 0,7061                        | 0,93     | Algorithm converged.  | 0,77               | 1,12         | 0,4337       |
|       |  | Only age factor (>= 65 years)                        | 22       | 5,9  | 19         | 86,4  | 21                  | 5,5  | 19         | 90,5 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 4,45         | -0,041        | Algorithm converged.  | -0,232       | 0,149        | 0,95          | Algorithm converged.  | 0,77                               | 1,19         | 0,6735         |                               | 1,05     | Algorithm converged.  | 0,84               | 1,30         | 0,6777       |
|       |  | Other  | 184      | 48,9 | 163        | 88,6  | 189                 | 49,9 | 162        | 85,7 | 1,29                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,38         | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,039       | 0,097        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,96                               | 1,12         | 0,4072         |                               | 0,97     | Algorithm converged.  | 0,90               | 1,05         | 0,4081       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease                | Yes  | 109      | 29,0 | 98         | 89,9  | 99                  | 26,1 | 85         | 85,9 | 1,47                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63                     | 3,40         | 0,040         | Algorithm converged.  | -0,048       | 0,129        | 1,05          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,16         | 0,3745         | 0,7071                        | 0,95     | Algorithm converged.  | 0,86               | 1,06         | 0,3709       |
|       |  | No   | 151      | 40,2 | 130        | 86,1  | 154                 | 40,6 | 130        | 84,4 | 1,14                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61                     | 2,15         | 0,017         | Algorithm converged.  | -0,063       | 0,096        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,12         | 0,6796         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,89               | 1,08         | 0,6802       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders                           | Yes  | 86       | 22,9 | 72         | 83,7  | 86                  | 22,7 | 67         | 77,9 | 1,46                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 3,14         | 0,058         | Algorithm converged.  | -0,059       | 0,176        | 1,07          | Algorithm converged.  | 0,93                               | 1,24         | 0,3344         | 0,4687                        | 0,93     | Algorithm converged.  | 0,80               | 1,08         | 0,3343       |
|       |  | No   | 174      | 46,3 | 156        | 89,7  | 167                 | 44,1 | 148        | 88,6 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,56                     | 2,20         | 0,010         | Algorithm converged.  | -0,056       | 0,076        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,94                               | 1,09         | 0,7595         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,06         | 0,7596       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system                     | Yes  | 10       | 2,7  | 8          | 80,0  | 11                  | 2,9  | 5          | 45,5 | 4,80                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,68                     | 33,80        | 0,345         | Algorithm converged.  | -0,039       | 0,730        | 1,76          | Algorithm converged.  | 0,86                               | 3,61         | 0,1226         | 0,1078                        | 0,57     | Algorithm converged.  | 0,28               | 1,16         | 0,1121       |
|       |  | No   | 250      | 66,5 | 220        | 88,0  | 242                 | 63,9 | 210        | 86,8 | 1,12                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 1,90         | 0,012         | Algorithm converged.  | -0,046       | 0,071        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,08         | 0,6831         |                               | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,92               | 1,05         | 0,6831       |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes  | 11       | 2,9  | 11         | 100,0 | 15                  | 4,0  | 12         | 80,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                                    |              |                | NE                            |          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                    |              | 0,1220       |
|       |  | No   | 245      | 66,2 | 217        | 87,1  | 238                 | 62,8 | 203        | 85,3 | 1,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,96         | 0,019         | Algorithm converged.  | -0,043       | 0,080        | 1,02          | Algorithm converged.  | 0,95                               | 1,10         | 0,5533         |                               | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,91               | 1,05         | 0,5530       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit     | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Osetamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Osetamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |   | Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-----------|---|--------|----------|------|------------|------|--------------------|------|------------|-------|-----------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|---|-----------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|           |   |        | Patients |      | with Event |      | Patients           |      | with Event |       | Odds Ratio                        |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |   | Relative Risk                     |              |                |                               |          |   |                    |              |              |
|           |   |        | n        | %    | n          | %    | n                  | %    | n          | %     | Odds Ratio                        | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL                      | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk                                       | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|           | High-risk factor - Heart disease              | Yes    | 33       | 8,8  | 29         | 87,9 | 35                 | 9,2  | 33         | 94,3  | 0,44                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 2,58         | -0,064        | Algorithm converged.  | -0,199        | 0,071        | 0,93          | Algorithm converged.                                | 0,80                              | 1,08         | 0,3600         | 0,1612                        | 1,07     | Algorithm converged.                                | 0,92               | 1,25         | 0,3554       |
|           |   | No     | 227      | 60,4 | 199        | 87,7 | 218                | 57,5 | 182        | 83,5  | 1,41                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82                     | 2,40         | 0,042         | Algorithm converged.  | -0,023        | 0,107        | 1,05          | Algorithm converged.                                | 0,97                              | 1,13         | 0,2114         |                               | 0,95     | Algorithm converged.                                | 0,88               | 1,03         | 0,2097       |
|           | High-risk factor - Adults >= 65 years of age  | Yes    | 76       | 20,2 | 65         | 85,5 | 64                 | 16,9 | 53         | 82,8  | 1,23                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49                     | 3,05         | 0,027         | Algorithm converged.  | -0,095        | 0,149        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,89                              | 1,19         | 0,6628         | 0,9932                        | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,84               | 1,12         | 0,6614       |
|           |   | No     | 184      | 48,9 | 163        | 88,6 | 189                | 49,9 | 162        | 85,7  | 1,29                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 2,38         | 0,029         | Algorithm converged.  | -0,039        | 0,097        | 1,03          | Algorithm converged.                                | 0,96                              | 1,12         | 0,4072         |                               | 0,97     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,05         | 0,4081       |
|           | High-risk factor - Blood disorders            | Yes    | 7        | 1,9  | 6          | 85,7 | 6                  | 1,6  | 6          | 100,0 | *                                 | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                                   |              |                | 0,2105                        | *        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                    |              | 0,3545       |
|           |   | No     | 253      | 67,3 | 222        | 87,7 | 247                | 65,2 | 209        | 84,6  | 1,30                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,78                     | 2,17         | 0,031         | Algorithm converged.  | -0,029        | 0,092        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,97                              | 1,11         | 0,3112         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,90               | 1,03         | 0,3105       |
|           | High-risk factor - Metabolic disorders        | Yes    | 32       | 8,5  | 28         | 87,5 | 33                 | 8,7  | 29         | 87,9  | 0,97                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22                     | 4,24         | -0,004        | Algorithm converged.  | -0,164        | 0,156        | 1,00          | Algorithm converged.                                | 0,83                              | 1,19         | 0,9629         | 0,6824                        | 1,00     | Algorithm converged.                                | 0,84               | 1,21         | 0,9632       |
|           |   | No     | 228      | 60,6 | 200        | 87,7 | 220                | 58,0 | 186        | 84,5  | 1,31                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,76                     | 2,24         | 0,032         | Algorithm converged.  | -0,032        | 0,096        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,96                              | 1,12         | 0,3323         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,04         | 0,3313       |
|           | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40) | Yes    | 27       | 7,2  | 23         | 85,2 | 30                 | 7,9  | 27         | 90,0  | 0,64                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 3,15         | -0,048        | Algorithm converged.  | -0,220        | 0,124        | 0,95          | Algorithm converged.                                | 0,78                              | 1,15         | 0,5851         | 0,3591                        | 1,06     | Algorithm converged.                                | 0,87               | 1,29         | 0,5836       |
|           |   | No     | 233      | 62,0 | 205        | 88,0 | 223                | 58,8 | 188        | 84,3  | 1,36                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,80                     | 2,33         | 0,037         | Algorithm converged.  | -0,027        | 0,100        | 1,04          | Algorithm converged.                                | 0,97                              | 1,12         | 0,2573         |                               | 0,96     | Algorithm converged.                                | 0,89               | 1,03         | 0,2557       |
| 528 Hours | All   | n/a    | 115      | 30,6 | 89         | 77,4 | 133                | 35,1 | 112        | 84,2  | 0,64                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 1,22         | -0,068        | Algorithm converged.  | -0,167        | 0,030        | 0,92          | Algorithm converged.                                | 0,81                              | 1,04         | 0,1791         |                               | 1,09     | Algorithm converged.                                | 0,96               | 1,23         | 0,1727       |
|           | Sex   | Male   | 56       | 14,9 | 44         | 78,6 | 72                 | 19,0 | 64         | 88,9  | 0,46                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 1,21         | -0,103        | Algorithm converged.  | -0,233        | 0,027        | 0,88          | Algorithm converged.                                | 0,75                              | 1,04         | 0,1290         | 0,4691                        | 1,13     | Algorithm converged.                                | 0,96               | 1,33         | 0,1122       |
|           |   | Female | 59       | 15,7 | 45         | 76,3 | 61                 | 16,1 | 48         | 78,7  | 0,87                              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 2,05         | -0,024        | Algorithm converged.  | -0,174        | 0,125        | 0,97          | Algorithm converged.                                | 0,80                              | 1,18         | 0,7515         |                               | 1,03     | Algorithm converged.                                | 0,85               | 1,25         | 0,7522       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name                                     | Level                | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |               |
|-------|--|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|       |  |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               | CMH Test             |              |              |               |
|       |  |                      | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (cmh) |
|       | Age                                      | < 18 years           | 6        | 1,6  | 3          | 50,0 | 6                   | 1,6  | 5          | 83,3 | 0,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01                     | 2,91         | -0,333        | Algorithm converged. | -0,832       | 0,166         | 0,60          | Algorithm converged. | 0,25         | 1,44                               | 0,2534         | -                             | 1,67          | Algorithm converged. | 0,69         | 4,00         | 0,2410        |
|       |  | >= 18 to <= 64 years | 80       | 21,3 | 67         | 83,8 | 101                 | 26,6 | 88         | 87,1 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33                     | 1,75         | -0,034        | Algorithm converged. | -0,138       | 0,070         | 0,96          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,09                               | 0,5259         |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,18         | 0,5210        |
|       |  | >= 65 to <= 74 years | 21       | 5,6  | 13         | 61,9 | 19                  | 5,0  | 14         | 73,7 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,15                     | 2,24         | -0,118        | Algorithm converged. | -0,405       | 0,169         | 0,84          | Algorithm converged. | 0,55         | 1,29                               | 0,4271         |                               | 1,19          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,83         | 0,4329        |
|       |  | >= 75 years          | 8        | 2,1  | 6          | 75,0 | 7                   | 1,8  | 5          | 71,4 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12                     | 11,87        | 0,036         | Algorithm converged. | -0,414       | 0,485         | 1,05          | Algorithm converged. | 0,57         | 1,94                               | 0,8767         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,51         | 1,76         | 0,8802        |
|       | Composite symptom score at baseline      | <= 14                | 51       | 13,6 | 45         | 88,2 | 59                  | 15,6 | 52         | 88,1 | 1,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 3,22         | 0,001         | Algorithm converged. | -0,120       | 0,122         | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,15                               | 0,9871         | 0,1738                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,15         | 0,9872        |
|       |  | >= 15                | 64       | 17,0 | 44         | 68,8 | 74                  | 19,5 | 60         | 81,1 | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23                     | 1,13         | -0,123        | Algorithm converged. | -0,268       | 0,021         | 0,85          | Algorithm converged. | 0,70         | 1,03                               | 0,1033         |                               | 1,18          | Algorithm converged. | 0,97         | 1,44         | 0,0948        |
|       | Geographic region                        | Asia                 | 40       | 10,6 | 37         | 92,5 | 41                  | 10,8 | 39         | 95,1 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10                     | 4,00         | -0,026        | Algorithm converged. | -0,131       | 0,079         | 0,97          | Algorithm converged. | 0,87         | 1,09                               | 0,6254         | 0,3276                        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,15         | 0,6261        |
|       |  | Rest of the world    | 75       | 19,9 | 52         | 69,3 | 92                  | 24,3 | 73         | 79,3 | 0,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,19         | -0,100        | Algorithm converged. | -0,233       | 0,033         | 0,87          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,05                               | 0,1487         |                               | 1,14          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,37         | 0,1391        |
|       | Body weight                              | < 80 kg              | 71       | 18,9 | 56         | 78,9 | 71                  | 18,7 | 60         | 84,5 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,62         | -0,056        | Algorithm converged. | -0,183       | 0,071         | 0,93          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,09                               | 0,3868         | 0,7416                        | 1,07          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,25         | 0,3871        |
|       |  | >= 80 kg             | 44       | 11,7 | 33         | 75,0 | 62                  | 16,4 | 52         | 83,9 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22                     | 1,51         | -0,089        | Algorithm converged. | -0,246       | 0,069         | 0,89          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,09                               | 0,2793         |                               | 1,12          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,37         | 0,2611        |
|       | Influenza virus type based on RT-PCR - 1 | A/H1pdm              | 8        | 2,1  | 7          | 87,5 | 15                  | 4,0  | 14         | 93,3 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 9,24         | -0,058        | Algorithm converged. | -0,320       | 0,203         | 0,94          | Algorithm converged. | 0,70         | 1,26                               | 0,6678         | -                             | 1,07          | Algorithm converged. | 0,79         | 1,43         | 0,6437        |
|       |  | A/H3                 | 61       | 16,2 | 48         | 78,7 | 69                  | 18,2 | 55         | 79,7 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40                     | 2,20         | -0,010        | Algorithm converged. | -0,150       | 0,130         | 0,99          | Algorithm converged. | 0,83         | 1,18                               | 0,8862         |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,21         | 0,8865        |
|       | B  |                      | 42       | 11,2 | 31         | 73,8 | 45                  | 11,9 | 39         | 86,7 | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 1,30         | -0,129        | Algorithm converged. | -0,295       | 0,037         | 0,85          | Algorithm converged. | 0,69         | 1,05                               | 0,1405         |                               | 1,17          | Algorithm converged. | 0,95         | 1,45         | 0,1329        |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name  | Level  | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |                          |              |               |                      |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |                      |                    |              |              |
|-------|---|--|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|       |   |  | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |          |                      |                    |              |              |
|       |   |  | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       |   | Dosing > 4 hours from food intake                    | 28       | 7,4  | 19         | 67,9 | 34                  | 9,0  | 29         | 85,3 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11                     | 1,25         | -0,174        | Algorithm converged. | -0,384        | 0,036        | 0,80          | Algorithm converged. | 0,59                               | 1,06         | 0,1230         |                               | 1,26     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,68         | 0,1050       |
|       |   | Missing  | 11       | 2,9  | 10         | 90,9 | 16                  | 4,2  | 11         | 68,8 | 4,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45                     | 45,83        | 0,222         | Algorithm converged. | -0,062        | 0,505        | 1,32          | Algorithm converged. | 0,90                               | 1,93         | 0,1491         |                               | 0,76     | Algorithm converged. | 0,52               | 1,11         | 0,1817       |
|       | Vaccination status                                | Yes  | 30       | 8,0  | 25         | 83,3 | 31                  | 8,2  | 25         | 80,6 | 1,20                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 4,45         | 0,027         | Algorithm converged. | -0,166        | 0,220        | 1,03          | Algorithm converged. | 0,82                               | 1,31         | 0,7847         | 0,2680                        | 0,97     | Algorithm converged. | 0,76               | 1,22         | 0,7866       |
|       |   | No   | 85       | 22,6 | 64         | 75,3 | 102                 | 26,9 | 87         | 85,3 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,25                     | 1,10         | -0,100        | Algorithm converged. | -0,215        | 0,015        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,76                               | 1,02         | 0,0942         |                               | 1,13     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,31         | 0,0850       |
|       | >= 65 years of age and other high-risk factors    | Age factor (>= 65 years) and other high risk factors | 20       | 5,3  | 12         | 60,0 | 17                  | 4,5  | 11         | 64,7 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21                     | 3,12         | -0,047        | Algorithm converged. | -0,360        | 0,266        | 0,93          | Algorithm converged. | 0,56                               | 1,53         | 0,7678         | 0,9531                        | 1,08     | Algorithm converged. | 0,65               | 1,78         | 0,7717       |
|       |   | Only age factor (>= 65 years)                        | 9        | 2,4  | 7          | 77,8 | 9                   | 2,4  | 8          | 88,9 | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03                     | 5,93         | -0,111        | Algorithm converged. | -0,452        | 0,229        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,58                               | 1,33         | 0,5319         |                               | 1,14     | Algorithm converged. | 0,75               | 1,74         | 0,5388       |
|       |   | Other  | 86       | 22,9 | 70         | 81,4 | 107                 | 28,2 | 93         | 86,9 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30                     | 1,44         | -0,055        | Algorithm converged. | -0,159        | 0,049        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,06         | 0,3033         |                               | 1,07     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,21         | 0,2940       |
|       | High-risk factor - Asthma or chronic lung disease | Yes  | 56       | 14,9 | 42         | 75,0 | 53                  | 14,0 | 45         | 84,9 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20                     | 1,40         | -0,099        | Algorithm converged. | -0,248        | 0,050        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,73                               | 1,07         | 0,1985         | 0,5599                        | 1,13     | Algorithm converged. | 0,94               | 1,37         | 0,1999       |
|       |   | No   | 59       | 15,7 | 47         | 79,7 | 80                  | 21,1 | 67         | 83,8 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32                     | 1,81         | -0,041        | Algorithm converged. | -0,172        | 0,090        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,81                               | 1,12         | 0,5424         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,89               | 1,24         | 0,5365       |
|       | High-risk factor - Endocrine disorders            | Yes  | 29       | 7,7  | 20         | 69,0 | 44                  | 11,6 | 37         | 84,1 | 0,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14                     | 1,30         | -0,151        | Algorithm converged. | -0,351        | 0,049        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,62                               | 1,08         | 0,1590         | 0,3253                        | 1,22     | Algorithm converged. | 0,93               | 1,61         | 0,1290       |
|       |   | No   | 86       | 22,9 | 69         | 80,2 | 89                  | 23,5 | 75         | 84,3 | 0,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35                     | 1,65         | -0,040        | Algorithm converged. | -0,154        | 0,073        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,83                               | 1,09         | 0,4859         |                               | 1,05     | Algorithm converged. | 0,91               | 1,21         | 0,4856       |
|       | High-risk factor - Compromised immune system      | Yes  | 4        | 1,1  | 2          | 50,0 | 8                   | 2,1  | 4          | 50,0 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09                     | 11,03        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,600        | 0,600        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,30                               | 3,32         | 1,0000         | -                             | 1,00     | Algorithm converged. | 0,30               | 3,32         | 1,0000       |
|       |   | No   | 111      | 29,5 | 87         | 78,4 | 125                 | 33,0 | 108        | 86,4 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29                     | 1,13         | -0,080        | Algorithm converged. | -0,178        | 0,017        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80                               | 1,02         | 0,1113         |                               | 1,10     | Algorithm converged. | 0,98               | 1,24         | 0,1052       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Visit | Name   | Level | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               | CMH Test |   |                    |              |              |
|-------|--|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|-------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------|---|--------------------|--------------|--------------|
|       |  |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |       | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |   |                                    |              | Relative Risk  |                               |          |   |                    |              |              |
|       |  |       | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %     | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) |          | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
|       | High-risk factor - Neurological and neurodevelopmental disorders | Yes   | 4        | 1,1  | 3          | 75,0 | 8                   | 2,1  | 6          | 75,0  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,99        | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,520       | 0,520        | 1,00          | Algorithm converged.  | 0,50                               | 2,00         | 1,0000         | -                             | 1,00     | Algorithm converged.  | 0,50               | 2,00         | 1,0000       |
|       |  | No    | 111      | 29,5 | 86         | 77,8 | 125                 | 33,0 | 106        | 84,8  | 0,62                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 1,19         | -0,073        | Algorithm converged.  | -0,173       | 0,027        | 0,91          | Algorithm converged.  | 0,81                               | 1,04         | 0,1560         |                               | 1,09     | Algorithm converged.  | 0,97               | 1,24         | 0,1503       |
|       | High-risk factor - Heart disease                                 | Yes   | 18       | 4,8  | 16         | 88,9 | 15                  | 4,0  | 13         | 86,7  | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 9,97         | 0,022         | Algorithm converged.  | -0,203       | 0,247        | 1,03          | Algorithm converged.  | 0,79                               | 1,33         | 0,8469         | 0,3678                        | 0,98     | Algorithm converged.  | 0,75               | 1,26         | 0,8479       |
|       |  | No    | 97       | 25,8 | 73         | 75,3 | 118                 | 31,1 | 99         | 83,9  | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,14         | -0,086        | Algorithm converged.  | -0,195       | 0,022        | 0,90          | Algorithm converged.  | 0,78                               | 1,03         | 0,1249         |                               | 1,11     | Algorithm converged.  | 0,97               | 1,28         | 0,1158       |
|       | High-risk factor - Adults >= 65 years of age                     | Yes   | 29       | 7,7  | 19         | 65,5 | 26                  | 6,9  | 19         | 73,1  | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22                     | 2,22         | -0,076        | Algorithm converged.  | -0,318       | 0,167        | 0,90          | Algorithm converged.  | 0,63                               | 1,28         | 0,5436         | 0,8192                        | 1,12     | Algorithm converged.  | 0,78               | 1,59         | 0,5484       |
|       |  | No    | 86       | 22,9 | 70         | 81,4 | 107                 | 28,2 | 93         | 86,9  | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30                     | 1,44         | -0,055        | Algorithm converged.  | -0,159       | 0,049        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,83                               | 1,06         | 0,3033         |                               | 1,07     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,21         | 0,2940       |
|       | High-risk factor - Blood disorders                               | Yes   | 4        | 1,1  | 1          | 25,0 | 2                   | 0,5  | 2          | 100,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 0.8811112884 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |              |                | -                             |          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 0.8811112884 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                    |              | 0,1138       |
|       |  | No    | 111      | 29,5 | 88         | 79,3 | 131                 | 34,6 | 110        | 84,0  | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38                     | 1,41         | -0,047        | Algorithm converged.  | -0,145       | 0,051        | 0,94          | Algorithm converged.  | 0,84                               | 1,07         | 0,3519         |                               | 1,06     | Algorithm converged.  | 0,94               | 1,20         | 0,3469       |
|       | High-risk factor - Metabolic disorders                           | Yes   | 15       | 4,0  | 13         | 86,7 | 17                  | 4,5  | 16         | 94,1  | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 5,00         | -0,075        | Algorithm converged.  | -0,280       | 0,131        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,73                               | 1,16         | 0,4847         | 0,9842                        | 1,09     | Algorithm converged.  | 0,86               | 1,37         | 0,4776       |
|       |  | No    | 100      | 26,6 | 76         | 76,0 | 116                 | 30,6 | 96         | 82,8  | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34                     | 1,28         | -0,068        | Algorithm converged.  | -0,176       | 0,041        | 0,92          | Algorithm converged.  | 0,80                               | 1,05         | 0,2261         |                               | 1,05     | Algorithm converged.  | 0,95               | 1,25         | 0,2199       |
|       | High-risk factor - Morbid obesity (BMI >= 40)                    | Yes   | 10       | 2,7  | 8          | 80,0 | 19                  | 5,0  | 15         | 78,9  | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16                     | 7,15         | 0,011         | Algorithm converged.  | -0,298       | 0,319        | 1,01          | Algorithm converged.  | 0,69                               | 1,49         | 0,9466         | 0,6098                        | 0,99     | Algorithm converged.  | 0,67               | 1,45         | 0,9479       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B, PRO evaluable Population  
 ENDPOINT: EQ VAS / MID=7 (Improvement)  
 MODEL: Unstratified Analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

|       |      |       | (N=376)  |      |            |      | Oseltamivir (N=379) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |              |              |                          |                      |              |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    | CMH Test             |              |               |        |
|-------|------|-------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|---|--------------|--------------|--------------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|---------------|--------|
|       |      |       | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |   |              |              | Absolute Risk Difference |                      |              |              | Relative Risk |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                    | CMH Test             |              |               |        |
| Visit | Name | Level | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (cmh) |        |
|       |      | No    | 105      | 27,9 | 81         | 77,1 | 114                 | 30,1 | 97         | 85,1 | 0,59                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,30         | 1,18         | -0,075                   | Algorithm converged. | -0,183       | 0,024        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,03                               | 0,1376         |                               |               | 1,10               | Algorithm converged. | 0,97         | 1,26          | 0,1330 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

## **Subgruppenanalysen CAPSTONE-2**

### *Verträglichkeit*

Generelle Verträglichkeit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |      | Oseltamivir (N=721) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |              |                          |               |                      |               |              |               |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|------|---------------------|-------|------------|------|------------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |      | Patients            |       | with Event |      | Odds Ratio                         |   |              | Absolute Risk Difference |               |                      | Relative Risk |              |               |                      |              |              | Relative Risk                      |                               |               |                      |              |              |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %    | n                   | %     | n          | %    | Odds Ratio                         | Convergence Reason                            | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 179        | 24,5 | 721                 | 100,0 | 192        | 26,6 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,71         | 1,13                     | -0,021        | Algorithm converged. | -0,066        | 0,024        | 0,92          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,10         | 0,3574                             |                               | 1,09          | Algorithm converged. | 0,91         | 1,29         |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 72         | 21,9 | 300                 | 41,6  | 73         | 24,3 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,60         | 1,26                     | -0,024        | Algorithm converged. | -0,090        | 0,041        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,68         | 1,20         | 0,4665                             | 0,7931                        | 1,11          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,48         |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 107        | 26,7 | 421                 | 58,4  | 119        | 28,3 | 0,92                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68         | 1,25                     | -0,016        | Algorithm converged. | -0,077        | 0,045        | 0,94          | Algorithm converged. | 0,76         | 1,18         | 0,6116                             |                               | 1,06          | Algorithm converged. | 0,85         | 1,32         |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 6          | 28,6 | 21                  | 2,9   | 3          | 14,3 | 2,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51         | 11,26                    | 0,143         | Algorithm converged. | -0,102        | 0,387        | 2,00          | Algorithm converged. | 0,57         | 6,96         | 0,2759                             | -                             | 0,50          | Algorithm converged. | 0,14         | 1,74         |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 120        | 24,0 | 511                 | 70,9  | 136        | 26,6 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,66         | 1,16                     | -0,026        | Algorithm converged. | -0,080        | 0,027        | 0,90          | Algorithm converged. | 0,73         | 1,12         | 0,3397                             |                               | 1,11          | Algorithm converged. | 0,90         | 1,37         |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 36         | 23,2 | 136                 | 18,9  | 32         | 23,5 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,69                     | -0,003        | Algorithm converged. | -0,101        | 0,094        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,65         | 1,50         | 0,9513                             |                               | 1,01          | Algorithm converged. | 0,67         | 1,54         |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 17         | 31,5 | 53                  | 7,4   | 21         | 39,6 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32         | 1,55                     | -0,081        | Algorithm converged. | -0,262        | 0,099        | 0,79          | Algorithm converged. | 0,47         | 1,33         | 0,3814                             |                               | 1,26          | Algorithm converged. | 0,75         | 2,11         |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 72         | 21,8 | 332                 | 46,0  | 84         | 25,3 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,57         | 1,18                     | -0,035        | Algorithm converged. | -0,100        | 0,029        | 0,86          | Algorithm converged. | 0,65         | 1,13         | 0,2823                             | 0,5230                        | 1,16          | Algorithm converged. | 0,88         | 1,53         |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 107        | 26,8 | 389                 | 54,0  | 108        | 27,8 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70         | 1,30                     | -0,009        | Algorithm converged. | -0,072        | 0,053        | 0,97          | Algorithm converged. | 0,77         | 1,21         | 0,7655                             |                               | 1,04          | Algorithm converged. | 0,82         | 1,30         |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 37         | 22,0 | 168                 | 23,3  | 49         | 29,2 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,42         | 1,12                     | -0,071        | Algorithm converged. | -0,164        | 0,022        | 0,76          | Algorithm converged. | 0,52         | 1,09         | 0,1362                             | 0,2271                        | 1,32          | Algorithm converged. | 0,92         | 1,92         |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 142        | 25,3 | 553                 | 76,7  | 143        | 25,9 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,74         | 1,27                     | -0,006        | Algorithm converged. | -0,057        | 0,045        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,80         | 1,19         | 0,8207                             |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,84         | 1,25         |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |      | Oseltamivir (N=721) |       |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |        |        |      |                      |      |      |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|------|---------------------|-------|------------|------|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------|--------|------|----------------------|------|------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |      | Patients            |       | with Event |      | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              | Relative Risk |                                    |                               |               |                      |              |              |        |        |      |                      |      |      |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %    | n                   | %     | n          | %    | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                            | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |        |      |                      |      |      |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 93         | 12,7 | 721                 | 100,0 | 114        | 15,8 | 0,78                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58          | 1,04         | -0,031        | Algorithm converged. | -0,067       | 0,005         | 0,81                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,63         | 1,04         | 0,0953 | 0,8846 | 1,24 | Algorithm converged. | 0,96 | 1,60 |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 40         | 12,2 | 300                 | 41,6  | 45         | 15,0 | 0,78                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50          | 1,24         | -0,028        | Algorithm converged. | -0,082       | 0,025         | 0,81                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,55         | 1,20         | 0,2987 | 0,9846 | 1,23 | Algorithm converged. | 0,83 | 1,83 |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 53         | 13,2 | 421                 | 58,4  | 69         | 16,4 | 0,78                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53          | 1,14         | -0,032        | Algorithm converged. | -0,080       | 0,017         | 0,81                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,58         | 1,12         | 0,2025 |        | 1,24 | Algorithm converged. | 0,89 | 1,73 |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 3          | 14,3 | 21                  | 2,9   | 3          | 14,3 | 1,00                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18          | 5,63         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,212       | 0,212         | 1,00                               |                               | -             | Algorithm converged. | 0,23         | 4,40         | 1,0000 |        | 1,00 | Algorithm converged. | 0,23 | 4,40 |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 66         | 13,2 | 511                 | 70,9  | 80         | 15,7 | 0,82                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58          | 1,17         | -0,025        | Algorithm converged. | -0,068       | 0,019         | 0,84                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,62         | 1,14         | 0,2677 |        | 1,19 | Algorithm converged. | 0,88 | 1,60 |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 16         | 10,3 | 136                 | 18,9  | 17         | 12,5 | 0,81                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39          | 1,66         | -0,022        | Algorithm converged. | -0,095       | 0,052         | 0,83                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,43         | 1,57         | 0,5594 |        | 1,21 | Algorithm converged. | 0,64 | 2,30 |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 8          | 14,8 | 53                  | 7,4   | 14         | 26,4 | 0,48                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18          | 1,28         | -0,116        | Algorithm converged. | -0,268       | 0,036         | 0,56                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,26         | 1,23         | 0,1470 |        | 1,78 | Algorithm converged. | 0,82 | 3,90 |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 31         | 9,4  | 332                 | 46,0  | 55         | 16,6 | 0,52                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,33          | 0,83         | -0,072        | Algorithm converged. | -0,123       | -0,021        | 0,57                               |                               | 0,0255        | Algorithm converged. | 0,37         | 0,85         | 0,0068 |        | 1,77 | Algorithm converged. | 1,17 | 2,67 |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 62         | 15,5 | 389                 | 54,0  | 59         | 15,2 | 1,03                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,70          | 1,52         | 0,004         | Algorithm converged. | -0,047       | 0,054         | 1,02                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,74         | 1,42         | 0,8849 |        | 0,98 | Algorithm converged. | 0,70 | 1,35 |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 15         | 8,9  | 168                 | 23,3  | 34         | 20,2 | 0,39                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,20          | 0,74         | -0,113        | Algorithm converged. | -0,188       | -0,039        | 0,44                               |                               | 0,0136        | Algorithm converged. | 0,25         | 0,78         | 0,0048 |        | 2,27 | Algorithm converged. | 1,28 | 4,00 |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 78         | 13,9 | 553                 | 76,7  | 80         | 14,5 | 0,95                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,68          | 1,33         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,047       | 0,035         | 0,96                               |                               |               | Algorithm converged. | 0,72         | 1,28         | 0,7785 |        | 1,04 | Algorithm converged. | 0,78 | 1,39 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |      | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |                          |  |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |        |   |      |                      |      |      |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|------|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------|---|------|----------------------|------|------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |      | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              |              | Absolute Risk Difference |  |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |                      |              |        |   |      |                      |      |      |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %    | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |        |   |      |                      |      |      |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 76         | 10,4 | 721                 | 100,0 | 63         | 8,7 | 1,21                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,85         | 1,72          | 0,017         | Algorithm converged. | -0,014       | 0,047                              | 1,19           |                               |               | Algorithm converged. | 0,87                 | 1,64         | 0,2798 |   | 0,84 | Algorithm converged. | 0,61 | 1,15 |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 29         | 8,8  | 300                 | 41,6  | 22         | 7,3 | 1,22                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,69         | 2,18          | 0,015         | Algorithm converged. | -0,028       | 0,057                              | 1,20           |                               | 0,9970        | 0,83                 | Algorithm converged. | 0,49         | 1,42   |   |      |                      |      |      |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 47         | 11,7 | 421                 | 58,4  | 41         | 9,7 | 1,23                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,79         | 1,92          | 0,020         | Algorithm converged. | -0,023       | 0,062                              | 1,20           |                               |               | 0,83                 | Algorithm converged. | 0,56         | 1,23   |   |      |                      |      |      |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 3          | 14,3 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | *                                  |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                      |              |                                    |                |                               | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           | NE     | - | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 45         | 9,0  | 511                 | 70,9  | 45         | 8,8 | 1,02                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66         | 1,58          | 0,002         | Algorithm converged. | -0,033       | 0,037                              | 1,02           |                               |               | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,66         | 1,45   |   |      |                      |      |      |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 19         | 12,3 | 136                 | 18,9  | 13         | 9,6 | 1,32                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63         | 2,79          | 0,027         | Algorithm converged. | -0,044       | 0,098                              | 1,28           |                               |               | 0,78                 | Algorithm converged. | 0,40         | 1,52   |   |      |                      |      |      |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 9          | 16,7 | 53                  | 7,4   | 5          | 9,4 | 1,92                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60         | 6,16          | 0,072         | Algorithm converged. | -0,054       | 0,199                              | 1,77           |                               |               | 0,57                 | Algorithm converged. | 0,20         | 1,58   |   |      |                      |      |      |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 36         | 10,9 | 332                 | 46,0  | 25         | 7,5 | 1,50                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,88         | 2,56          | 0,033         | Algorithm converged. | -0,010       | 0,077                              | 1,44           |                               | 0,2970        | 0,69                 | Algorithm converged. | 0,43         | 1,13   |   |      |                      |      |      |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 40         | 10,0 | 389                 | 54,0  | 38         | 9,8 | 1,03                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,64         | 1,64          | 0,003         | Algorithm converged. | -0,039       | 0,044                              | 1,03           |                               |               | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,64         | 1,49   |   |      |                      |      |      |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 21         | 12,5 | 168                 | 23,3  | 13         | 7,7 | 1,70                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,82         | 3,53          | 0,048         | Algorithm converged. | -0,017       | 0,112                              | 1,62           |                               |               | 0,62                 | Algorithm converged. | 0,32         | 1,20   |   |      |                      |      |      |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 55         | 9,8  | 553                 | 76,7  | 50         | 9,0 | 1,09                               |              |              |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,73         | 1,63          | 0,007         | Algorithm converged. | -0,027       | 0,042                              | 1,08           |                               |               | 0,92                 | Algorithm converged. | 0,64         | 1,33   |   |      |                      |      |      |

\* Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | N=730    |       |    |     |            |       |    |     | Oseltamivir (N=721) |              |              |               |   |              |              |               | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |                |                               |               |                      |              |               |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |       |  |  |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|----|-----|------------|-------|----|-----|---------------------|--------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|------------------------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|-------|-------|--|--|
|                                     |                      | Patients |       |    |     | with Event |       |    |     | Patients            |              |              |               | with Event  |              |              |               | Odds Ratio                         |              |              |                | Absolute Risk Difference      |               |                      |              | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                      |       |       |  |  |
| Name                                | Level                | n        | %     | n  | %   | n          | %     | n  | %   | Odds Ratio          | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL  |        |         |                      |                                    |       |       |  |  |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 10 | 1,4 | 721        | 100,0 | 12 | 1,7 | 0,82                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,35         | 1,91         | -0,003        | Algorithm converged.               | -0,016       | 0,010        | 0,82           |                               |               | Algorithm converged. | 0,36         | 1,89          | 0,6468 | 1,21    | Algorithm converged. | 0,53                               | 2,79  |       |  |  |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 3  | 0,9 | 300        | 41,6  | 4  | 1,3 | 0,68                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,15         | 3,07         | -0,004        | Algorithm converged.               | -0,021       | 0,012        | 0,68           |                               |               | Algorithm converged. | 0,15         | 3,03          | 0,6169 | -       | 1,46                 | Algorithm converged.               | 0,33  | 6,48  |  |  |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 7  | 1,7 | 421        | 58,4  | 8  | 1,9 | 0,92                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,33         | 2,55         | -0,002        | Algorithm converged.               | -0,020       | 0,017        | 0,92           |                               |               | Algorithm converged. | 0,34         | 2,51          | 0,8686 | 1,09    | Algorithm converged. | 0,40                               | 2,97  |       |  |  |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0  | 0,0 | 21         | 2,9   | 0  | 0,0 | NE                  |              |              |               |   | NE           | NE           | NE            |                                    | NE           | NE           | NE             |                               |               | NE                   | NE           | NE            | NE     |         | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |  |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 9  | 1,8 | 511        | 70,9  | 9  | 1,8 | 1,02                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,40         | 2,60         | 0,000         | Algorithm converged.               | -0,016       | 0,017        | 1,02           |                               |               | Algorithm converged. | 0,41         | 2,55          | 0,9628 | 0,98    | Algorithm converged. | 0,39                               | 2,44  |       |  |  |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 1  | 0,6 | 136        | 18,9  | 2  | 1,5 | 0,44                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,04         | 4,85         | -0,008        | Algorithm converged.               | -0,032       | 0,016        | 0,44           |                               |               | Algorithm converged. | 0,04         | 4,78          | 0,4991 | 2,28    | Algorithm converged. | 0,21                               | 24,86 |       |  |  |
| Age                                 | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0  | 0,0 | 53         | 7,4   | 1  | 1,9 | *                   |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected.  |              |              |               |                                    |              |              |                |                               |               | Algorithm converged. | 0,00         | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    |       |  |  |
|                                     |                      |          |       |    |     |            |       |    |     |                     |              |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10,286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               |                                    |              |              |                |                               |               |                      |              |               |        |         |                      |                                    |       |       |  |  |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 5  | 1,5 | 332        | 46,0  | 3  | 0,9 | 1,68                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,40         | 7,10         | 0,006         | Algorithm converged.               | -0,011       | 0,023        | 1,67           |                               |               | Algorithm converged. | 0,40         | 6,94          | 0,4792 | -       | 0,60                 | Algorithm converged.               | 0,14  | 2,48  |  |  |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 5  | 1,3 | 389        | 54,0  | 9  | 2,3 | 0,54                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,18         | 1,61         | -0,011        | Algorithm converged.               | -0,029       | 0,008        | 0,54           |                               |               | Algorithm converged. | 0,18         | 1,60          | 0,2677 | 1,85    | Algorithm converged. | 0,62                               | 5,46  |       |  |  |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 1  | 0,6 | 168        | 23,3  | 1  | 0,6 | 1,00                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,06         | 16,12        | 0,000         | Algorithm converged.               | -0,016       | 0,016        | 1,00           |                               |               | Algorithm converged. | 0,06         | 15,86         | 1,0000 | -       | 1,00                 | Algorithm converged.               | 0,06  | 15,86 |  |  |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 9  | 1,6 | 553        | 76,7  | 11 | 2,0 | 0,80                |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,33         | 1,95         | -0,004        | Algorithm converged.               | -0,019       | 0,012        | 0,81           |                               |               | Algorithm converged. | 0,34         | 1,83          | 0,6265 | 1,24    | Algorithm converged. | 0,52                               | 2,97  |       |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              | Relative Risk                      |                               |               |                      |              |              |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | % | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 56.538987755 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 0          | 0 | 300                 | 41,6  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 0          | 0 | 421                 | 58,4  | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 0          | 0 | 511                 | 70,9  | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 0          | 0 | 136                 | 18,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0          | 0 | 53                  | 7,4   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 0          | 0 | 332                 | 46,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 0          | 0 | 389                 | 54,0  | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 0          | 0 | 168                 | 23,3  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 0          | 0 | 553                 | 76,7  | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 5 (AEs leading to death)  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |   |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |    |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |    |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | % | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 0          | 0 | 300                 | 41,6  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 0          | 0 | 421                 | 58,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           |    |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                   | NE           | NE           | NE |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 0          | 0 | 511                 | 70,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 0          | 0 | 136                 | 18,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 0          | 0 | 332                 | 46,0  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 0          | 0 | 389                 | 54,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 0          | 0 | 168                 | 23,3  | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 0          | 0 | 553                 | 76,7  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                                     | N=730    |       |    |     |            |       |    |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |               |  |              |              |               |                      |              |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |   |                      |              |        |    |         |                      |      |       |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|-------|----|-----|------------|-------|----|-----|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|--|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|---|----------------------|--------------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|
|                                     |                                     | Patients |       |    |     | with Event |       |    |     | Odds Ratio                         |              |              |               | Absolute Risk Difference                           |              |              |               | Relative Risk        |              |              |                | Relative Risk                      |               |   |                      |              |        |    |         |                      |      |       |
| Name                                | Level                               | n        | %     | n  | %   | n          | %     | n  | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |        |    |         |                      |      |       |
| All                                 | n/a                                 | 730      | 100,0 | 10 | 1,4 | 721        | 100,0 | 15 | 2,1 | 0,65                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29         | 1,46         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,021       | 0,006        | 0,66           |                                    |               | Algorithm converged.  | 0,30                 | 1,46         | 0,3020 |    | 1,52    | Algorithm converged. | 0,69 | 3,36  |
| Sex                                 | Male                                | 329      | 45,1  | 3  | 0,9 | 300        | 41,6  | 6  | 2,0 | 0,45                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11         | 1,82         | -0,011        | Algorithm converged. | -0,030       | 0,008        | 0,46           |                                    | -             | 2,19  | Algorithm converged. | 0,55         | 8,69   |    |         |                      |      |       |
|                                     | Female                              | 401      | 54,9  | 7  | 1,7 | 421        | 58,4  | 9  | 2,1 | 0,81                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30         | 2,20         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,023       | 0,015        | 0,82           |                                    |               | Algorithm converged.  | 0,31                 | 2,17         | 0,6847 |    | 1,22    | Algorithm converged. | 0,46 | 3,26  |
| Age                                 | < 18 years                          | 21       | 2,9   | 0  | 0,0 | 21         | 2,9   | 0  | 0,0 | NE                                 |              |              | NE            | NE   | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   |       |
|                                     | >= 18 to <= 64 years                | 500      | 68,5  | 9  | 1,8 | 511        | 70,9  | 11 | 2,2 | 0,93                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34         | 2,03         | -0,004        | Algorithm converged. | -0,021       | 0,014        | 0,84           |                                    |               | Algorithm converged.  | 0,35                 | 2,00         | 0,6877 |    | 1,20    | Algorithm converged. | 0,50 | 2,86  |
|                                     | >= 65 to <= 74 years                | 155      | 21,2  | 1  | 0,6 | 136        | 18,9  | 2  | 1,5 | 0,44                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 4,85         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,032       | 0,016        | 0,44           |                                    |               | Algorithm converged.  | 0,04                 | 4,78         | 0,4991 |    | 2,28    | Algorithm converged. | 0,21 | 24,86 |
| Age                                 | >= 75 years                         | 54       | 7,4   | 0  | 0,0 | 53         | 7,4   | 2  | 3,8 | *                                  |              |              |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               |                      |              |              |                |                                    | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.2302729454 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |              | 0,00   |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
|                                     | Composite symptom score at baseline |          |       |    |     |            |       |    |     |                                    |              |              |               |  |              |              |               |                      |              |              |                |                                    |               |   |                      |              |        |    |         |                      |      |       |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                               | 331      | 45,3  | 5  | 1,5 | 332        | 46,0  | 4  | 1,2 | 1,26                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33         | 4,73         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,015       | 0,021        | 1,25           |                                    | -             | 0,80  | Algorithm converged. | 0,22         | 2,94   |    |         |                      |      |       |
|                                     | >= 15                               | 399      | 54,7  | 5  | 1,3 | 389        | 54,0  | 11 | 2,8 | 0,44                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15         | 1,27         | -0,016        | Algorithm converged. | -0,036       | 0,004        | 0,44           |                                    |               | Algorithm converged.  | 0,16                 | 1,26         | 0,1279 |    | 2,26    | Algorithm converged. | 0,79 | 6,43  |
| Geographic region                   | Asia                                | 168      | 23,0  | 1  | 0,6 | 168        | 23,3  | 2  | 1,2 | 0,50                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 5,53         | -0,006        | Algorithm converged. | -0,026       | 0,014        | 0,50           |                                    | -             | 2,00  | Algorithm converged. | 0,18         | 21,85  |    |         |                      |      |       |
|                                     | Rest of the world                   | 562      | 77,0  | 9  | 1,6 | 553        | 76,7  | 13 | 2,4 | 0,68                               |              |              |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29         | 1,59         | -0,007        | Algorithm converged. | -0,024       | 0,009        | 0,68           |                                    |               | Algorithm converged.  | 0,29                 | 1,58         | 0,3714 |    | 1,47    | Algorithm converged. | 0,63 | 3,41  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |  |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 5          | 0,7 | 721                 | 100,0 | 4          | 0,6 | 1,24                               | 0,33         | 4,62                     | 0,001         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,007       | 0,009         | 1,23          | Algorithm converged. | 0,33         | 4,58                               | 0,7527         |                               | 0,81          | Algorithm converged. | 0,22         | 3,00         |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6  | 1          | 0,3 | 0,91                               | 0,06         | 14,64                    | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,009       | 0,009         | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06         | 14,51                              | 0,9479         | -                             | 1,10          | Algorithm converged. | 0,07         | 17,46        |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 4          | 1,0 | 421                 | 58,4  | 3          | 0,7 | 1,40                               | 0,31         | 6,31                     | 0,003         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,010       | 0,015         | 1,40          | Algorithm converged. | 0,32         | 6,22                               | 0,6583         |                               | 0,71          | Algorithm converged. | 0,16         | 3,17         |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9  | 2          | 0,4 | 1,54                               | 0,26         | 9,23                     | 0,002         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,007       | 0,011         | 1,53          | Algorithm converged. | 0,26         | 9,14                               | 0,6390         |                               | 0,65          | Algorithm converged. | 0,11         | 3,89         |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9  | 2          | 1,5 | 0,88                               | 0,12         | 6,30                     | -0,002        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,029       | 0,025         | 0,88          | Algorithm converged. | 0,13         | 6,14                               | 0,8952         |                               | 1,14          | Algorithm converged. | 0,16         | 7,98         |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4   | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE                       | NE            | NE   | NE           | NE            | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0  | 3          | 0,9 | 0,33                               | 0,03         | 3,21                     | -0,006        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,018       | 0,006         | 0,33          | Algorithm converged. | 0,03         | 3,20                               | 0,3416         | -                             | 2,99          | Algorithm converged. | 0,31         | 28,61        |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 4          | 1,0 | 389                 | 54,0  | 1          | 0,3 | 3,93                               | 0,44         | 35,31                    | 0,007         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | =0,004       | 0,018         | 3,90          | Algorithm converged. | 0,44         | 34,74                              | 0,2226         |                               | 0,26          | Algorithm converged. | 0,03         | 2,28         |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3  | 1          | 0,6 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | 0,00          |                      |              |                                    | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 5          | 0,9 | 553                 | 76,7  | 3          | 0,5 | 1,65                               | 0,39         | 6,92                     | 0,003         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,006       | 0,013         | 1,64          | Algorithm converged. | 0,39         | 6,83                               | 0,4967         |                               | 0,61          | Algorithm converged. | 0,15         | 2,54         |

\* Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | N=730    |       |     |     |            |       |     |     | Oseltamivir (N=721) |              |              |  |  |              |              |               | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |                |                               |                          |                      |              |              |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|-----|-----|------------|-------|-----|-----|---------------------|--------------|--------------|--|--|--------------|--------------|---------------|------------------------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------|--------------|--|------------------------------------|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|
|                                     |                      | Patients |       |     |     | with Event |       |     |     | Patients            |              |              |  | with Event   |              |              |               | Odds Ratio                         |              |              |                |                               | Absolute Risk Difference |                      |              |              |  | Relative Risk                      |  |  |  |  | Relative Risk |  |  |  |  |
| Name                                | Level                | n        | %     | n   | %   | n          | %     | n   | %   | Odds Ratio          | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk                                      | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk            | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 5   | 0,7 | 721        | 100,0 | 8   | 1,1 | 0,61                |              |              | -0,004   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20         | 1,89         | 0,62          | Algorithm converged.               | -0,014       | 0,005        | 0,62           |                               | 1,62                     | Algorithm converged. | 0,53         | 4,93         |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 3   | 0,9 | 300        | 41,6  | 3   | 1,0 | 0,91                |              |              | -0,001   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 4,55         | 0,91          | Algorithm converged.               | -0,016       | 0,014        | 0,91           | -                             | 1,10                     | Algorithm converged. | 0,22         | 5,39         |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 2   | 0,5 | 421        | 58,4  | 5   | 1,2 | 0,42                |              |              | -0,007   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 2,16         | 0,42          | Algorithm converged.               | -0,019       | 0,006        | 0,42           |                               | 2,38                     | Algorithm converged. | 0,46         | 12,20        |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0   | 0,0 | 21         | 2,9   | 0   | 0,0 | NE                  |              |              | NE   |  | NE           | NE           | NE            |                                    | NE           | NE           | NE             | -                             | NE                       |                      | NE           | NE           |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 4   | 0,8 | 511        | 70,9  | 6   | 1,2 | 0,68                |              |              | -0,004   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 2,42         | 0,68          | Algorithm converged.               | -0,016       | 0,008        | 0,68           |                               | 1,47                     | Algorithm converged. | 0,42         | 5,17         |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 1   | 0,6 | 136        | 18,9  | 0   | 0,0 | *                   |              |              |  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | NE            |                                    |              |              | NE             |                               | NE                       | Algorithm converged. | NE           | NE           |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
| >= 75 years                         | 54                   | 7,4      | 0     | 0,0 | 53  | 7,4        | 2     | 3,8 | *   |                     |              |              | Quasi-complete separation of data points detected. |  |              | 0,00         |               |                                    |              |              |                | >999.99                       | Algorithm converged.     | 0,00                 | NE           |              |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 4   | 1,2 | 332        | 46,0  | 2   | 0,6 | 2,02                |              |              | 0,006  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37         | 11,10        | 2,01          | Algorithm converged.               | -0,008       | 0,020        | 2,01           | -                             | 0,50                     | Algorithm converged. | 0,09         | 2,70         |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 1   | 0,3 | 389        | 54,0  | 6   | 1,5 | 0,16                |              |              | -0,013   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02         | 1,34         | 0,16          | Algorithm converged.               | -0,026       | 0,000        | 0,16           |                               | 6,15                     | Algorithm converged. | 0,74         | 50,88        |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 1   | 0,6 | 168        | 23,3  | 2   | 1,2 | 0,50                |              |              | -0,006   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04         | 5,53         | 0,50          | Algorithm converged.               | -0,026       | 0,014        | 0,50           | -                             | 2,00                     | Algorithm converged. | 0,18         | 21,85        |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 4   | 0,7 | 553        | 76,7  | 6   | 1,1 | 0,65                |              |              | -0,004   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18         | 2,33         | 0,66          | Algorithm converged.               | -0,015       | 0,007        | 0,66           |                               | 1,52                     | Algorithm converged. | 0,43         | 5,37         |  |                                    |  |  |  |  |               |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40818**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|                            |                       |        | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|----------------------------|-----------------------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                            |                       |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level  | n                          | %    | n                   | %   | n                   | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders |                       | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders |                       | Female | 401                        | 54,9 | 2                   | 0,5 | 421                 | 58,4 | 2                   | 0,5 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Female | 401                        | 54,9 | 1                   | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40818**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|                                |                         |        | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|--------------------------------|-------------------------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                                |                         |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Gastrointestina<br>l disorders | Nausea                  | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestina<br>l disorders | Nausea                  | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestina<br>l disorders | Vomiting                | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestina<br>l disorders | Vomiting                | Female | 401                        | 54,9 | 2                   | 0,5 | 421                 | 58,4 | 0                   | 0,0 |
|                                |                         |        |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |
| Infections and<br>infestations |                         | Male   | 329                        | 45,1 | 1                   | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Infections and<br>infestations |                         | Female | 401                        | 54,9 | 1                   | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
| Infections and<br>infestations | Pneumonia               | Male   | 329                        | 45,1 | 1                   | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Infections and<br>infestations | Pneumonia               | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
| Infections and<br>infestations | Pneumonia<br>influenzal | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Infections and<br>infestations | Pneumonia<br>influenzal | Female | 401                        | 54,9 | 1                   | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0                   | 0,0 |
|                                |                         |        |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40818**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|                                    |                    |        | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|------------------------------------|--------------------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                                    |                    |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Metabolism and nutrition disorders |                    | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders |                    | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
|                                    |                    |        |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |
| Nervous system disorders           |                    | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           |                    | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
| Nervous system disorders           | Dysgeusia          | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           | Dysgeusia          | Female | 401                        | 54,9 | 0                   | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1                   | 0,2 |
|                                    |                    |        |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |



**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40818**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

|  |           |        | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|--|-----------|--------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|  |           |        | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | Female | 401                        | 54,9 | 1                   | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | Male   | 329                        | 45,1 | 0                   | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | Female | 401                        | 54,9 | 1                   | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0                   | 0,0 |

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs B  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: CV40818

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                            |                       |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                            |                       |                      | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level                | n                          | %    | n                   | %   | n                   | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders |                       | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 1                   | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2                   | 0,4 |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 1                   | 0,6 | 136                 | 18,9 | 1                   | 0,7 |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 1                   | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40818**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age

|                            |                       |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                            |                       |                      | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1                   | 0,7 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs B**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40818**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age

|                             |           |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|-----------------------------|-----------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                             |           |                      | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea    | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting  | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting  | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 1                   | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting  | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 1                   | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting  | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |           | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |           | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 2                   | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |           | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1                   | 0,7 |
| Infections and infestations |           | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 1                   | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs B**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40818**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age

|                                    |                         |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                                    |                         |                      | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Infections and infestations        | Pneumonia               | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1                   | 0,7 |
| Infections and infestations        | Pneumonia               | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations        | Pneumonia<br>influenzal | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations        | Pneumonia<br>influenzal | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 1                   | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations        | Pneumonia<br>influenzal | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations        | Pneumonia<br>influenzal | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
|                                    |                         |                      |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |
| Metabolism and nutrition disorders |                         | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders |                         | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1                   | 0,2 |
| Metabolism and nutrition disorders |                         | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs B**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40818**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age

|                                    |                    |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                                    |                    |                      | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Metabolism and nutrition disorders |                    | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1                   | 0,2 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           |                    | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           |                    | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1                   | 0,2 |
| Nervous system disorders           |                    | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           |                    | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs B**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40818**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age

|  |           |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|--|-----------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|  |           |                      | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Nervous system disorders               | Dysgeusia | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders               | Dysgeusia | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1                   | 0,2 |
| Nervous system disorders               | Dysgeusia | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders               | Dysgeusia | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
|  |           |                      |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 1                   | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs B**  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**

**MODEL: Unstratified analysis**

**STUDY: CV40818**

**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age

|  |           |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|--|-----------|----------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|  |           |                      | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 1                   | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0                   | 0,0 |



**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40818****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Composite symptom score at baseline

|                            |                       |       | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|----------------------------|-----------------------|-------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                            |                       |       | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level | n                          | %    | n                   | %   | n                   | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 2                   | 0,6 |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 15 | 399                        | 54,7 | 2                   | 0,5 | 389                 | 54,0 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | >= 15 | 399                        | 54,7 | 1                   | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40818****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Composite symptom score at baseline

|                             |                      |       | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|-----------------------------|----------------------|-------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                             |                      |       | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea               | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea               | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting             | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting             | >= 15 | 399                        | 54,7 | 2                   | 0,5 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
|                             |                      |       |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |
| Infections and infestations |                      | <= 14 | 331                        | 45,3 | 1                   | 0,3 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Infections and infestations |                      | >= 15 | 399                        | 54,7 | 1                   | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia            | <= 14 | 331                        | 45,3 | 1                   | 0,3 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Infections and infestations | Pneumonia            | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | >= 15 | 399                        | 54,7 | 1                   | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
|                             |                      |       |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40818**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Composite symptom score at baseline

|                                    |                    |       | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                                    |                    |       | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Metabolism and nutrition disorders |                    | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Metabolism and nutrition disorders |                    | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
|                                    |                    |       |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |
| Nervous system disorders           |                    | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Nervous system disorders           |                    | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           | Dysgeusia          | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1                   | 0,3 |
| Nervous system disorders           | Dysgeusia          | >= 15 | 399                        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
|                                    |                    |       |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40818**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Composite symptom score at baseline

|  |           |       | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|--|-----------|-------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|  |           |       | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | >= 15 | 399                        | 54,7 | 1                   | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | <= 14 | 331                        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | >= 15 | 399                        | 54,7 | 1                   | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40818****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|                            |                       |                   | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                            |                       |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level             | n                          | %    | n                   | %   | n                   | %    | n                   | %   |
| Gastrointestinal disorders |                       | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1                   | 0,6 |
| Gastrointestinal disorders |                       | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 2                   | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2                   | 0,4 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 1                   | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1                   | 0,6 |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0                   | 0,0 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40818****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|                             |                      |                   | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|-----------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                             |                      |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea               | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea               | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting             | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting             | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 2                   | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0                   | 0,0 |
|                             |                      |                   |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |
| Infections and infestations |                      | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations |                      | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 2                   | 0,4 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Infections and infestations | Pneumonia            | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia            | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 1                   | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 1                   | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0                   | 0,0 |
|                             |                      |                   |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B****ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40818****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|                                    |                    |                   | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|                                    |                    |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Metabolism and nutrition disorders |                    | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders |                    | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Nervous system disorders           |                    | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           |                    | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |
| Nervous system disorders           | Dysgeusia          | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Nervous system disorders           | Dysgeusia          | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1                   | 0,2 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B**  
**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation**  
**MODEL: Unstratified analysis**  
**STUDY: CV40818**  
**Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Geographic region

|  |           |                   | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |     | Oseltamivir (N=721) |      |                     |     |
|--|-----------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|---------------------|------|---------------------|-----|
|  |           |                   | Patients                   |      | Patients with Event |     | Patients            |      | Patients with Event |     |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders |           | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 1                   | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0,0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 1                   | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0                   | 0,0 |
|  |           |                   |                            |      |                     |     |                     |      |                     |     |









Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                            |                      | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------|----------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                            |                      | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      | n/a      |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders |                      | n/a      | 730 | 100,0      | 57 | 7,8                 | 721 | 100,0      | 68 | 9,4                                | 0,81 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2  | 0,3                                | *    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | n/a      | 730 | 100,0      | 5  | 0,7                 | 721 | 100,0      | 3  | 0,4                                | 1,65 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | n/a      | 730 | 100,0      | 2  | 0,3                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 1,98 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 0,99 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | n/a      | 730 | 100,0      | 20 | 2,7                 | 721 | 100,0      | 23 | 3,2                                | 0,85 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth            | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia            | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 2  | 0,3                                | 0,49 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                            |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                           | (N=730)  |            |       |    | Oseltamivir (N=721) |            |       |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |       |        |                      |        |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|---------------------------|----------|------------|-------|----|---------------------|------------|-------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|-------|--------|----------------------|--------|-------|------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|--|----|------|----------------------|------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                           | Patients | with Event |       |    | Patients            | with Event |       |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |       |        | Relative Risk        |        |       |      |                      | Relative Risk                      |       |        |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis            | n/a      | 730        | 100,0 | 3  | 0,4                 | 721        | 100,0 | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                      |                                    |       |        |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatic function abnormal | n/a      | 730        | 100,0 | 1  | 0,1                 | 721        | 100,0 | 1  | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,82 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,76 | 0,9930 |  | NE | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly              | n/a      | 730        | 100,0 | 0  | 0,0                 | 721        | 100,0 | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                      |                                    |       |        |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     |                           | n/a      | 730        | 100,0 | 0  | 0,0                 | 721        | 100,0 | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                      |                                    |       |        |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity          | n/a      | 730        | 100,0 | 0  | 0,0                 | 721        | 100,0 | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                      |                                    |       |        |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations |                           | n/a      | 730        | 100,0 | 62 | 8,5                 | 721        | 100,0 | 74 | 10,3                               | 0,81 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57                     | 1,16  | -0,018 | Algorithm converged. | -0,048 | 0,012 | 0,83 | Algorithm converged. | 0,60                               | 1,14  | 0,2482 |  | NE | 1,21 | Algorithm converged. | 0,88 | 1,67  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis           | n/a      | 730        | 100,0 | 2  | 0,3                 | 721        | 100,0 | 2  | 0,3                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 7,03  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,14                               | 6,99  | 0,9901 |  | NE | 1,01 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,17  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis                | n/a      | 730        | 100,0 | 21 | 2,9                 | 721        | 100,0 | 30 | 4,2                                | 0,68 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39                     | 1,20  | -0,013 | Algorithm converged. | -0,032 | 0,006 | 0,69 | Algorithm converged. | 0,40                               | 1,20  | 0,1869 |  | NE | 1,45 | Algorithm converged. | 0,84 | 2,50  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                          | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |  |                          |      |       |       |               |  |  |  |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|--------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--|--------------------------|------|-------|-------|---------------|--|--|--|---------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                          | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |  | Absolute Risk Difference |      |       |       | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial     | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |      |       |       |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                          | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    |  |  |                          |      |       |       |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Candida infection        | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    |  |  |                          |      |       |       |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis           | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    |  |  |                          |      |       |       |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    |  |  |                          |      |       |       |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 0,99 |  |  |                          | 0,14 | 7,03  | 0,000 |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | HIV infection            | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 |  |  |                          | 0,06 | 15,82 | 0,000 |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Hepatitis B              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |      |       |       |               |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |   |               |      |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|---------------|------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |   | Relative Risk |      |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |      |                      |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Otitis externa                        | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media                          | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 6 | 0,8                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12 | 1,97                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,004         | 0,49 | Algorithm converged. | 0,12                 | 1,97  | 0,3170                             | NE     | 2,02 | Algorithm converged. | 0,51                 | 8,07                 |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis                           | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 3,95                     | -0,001 | Algorithm converged. | -0,007  | 0,005         | 0,66 | Algorithm converged. | 0,11                 | 3,93  | 0,6466                             | NE     | 1,52 | Algorithm converged. | 0,25                 | 9,06                 |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial                 | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | NE   | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004  | 0,004         | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,76 | 0,9930                             | NE     | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,16                |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | n/a      | 730 | 100,0      | 5 | 0,7                 | 721 | 100,0      | 8 | 1,1                                | 0,61 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 1,89                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,014  | 0,005         | 0,62 | Algorithm converged. | 0,20                 | 1,88  | 0,3954                             | NE     | 1,62 | Algorithm converged. | 0,53                 | 4,93                 |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenza                   | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                                   | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |      |        |                      |   |       |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |        |        |         |      |                      |                      |      |    |    |    |    |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|------|--------|----------------------|---|-------|----------------------|------------------------------------|------|--------|--------|---------|------|----------------------|----------------------|------|----|----|----|----|
|                             |                                   | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |      |        | Relative Risk        |   |       |                      | Relative Risk                      |      |        |        |         |      |                      |                      |      |    |    |    |    |
|                             |                                   |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |                          |      |        |                      |   |       |                      |                                    |      |        |        |         |      |                      |                      |      |    |    |    |    |
| Infestations and infections | Rhinitis                          | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Infestations and infections | Septic shock                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |
| Infestations and infections | Sinobronchitis                    | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |
| Infestations and infections | Sinusitis                         | n/a      | 730 | 100,0      | 14 | 1,9                 | 721 | 100,0      | 22 | 3,1                                | 0,62 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 1,22 | -0,011 | Algorithm converged. | -0,027  | 0,005 | 0,63                 | Algorithm converged.               | 0,32 | 1,22   | 0,1692 | NE      | 1,59 | Algorithm converged. | 0,82                 | 3,08 |    |    |    |    |
| Infestations and infections | Sinusitis bacterial               | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |
| Infestations and infections | Staphylococcal infection          | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |
| Infestations and infections | Upper respiratory tract infection | n/a      | 730 | 100,0      | 2  | 0,3                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |  |   |               |       |      |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |       |
|--|---|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|--|---|---------------|-------|------|--|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|  |   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |  |   | Relative Risk |       |      |  | Relative Risk                      |      |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection bacterial | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,03                     | 0,000  |  | Algorithm converged.  | -0,005        | 0,005 | 0,99 |  |                                    |      |                      | Algorithm converged. | 0,14 | 6,99   | 0,9901 | NE      | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,17  |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                           | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                    | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 5 | 0,7                                | 0,20 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 1,69                     | -0,006 |  | Algorithm converged.  | -0,012        | 0,001 | 0,20 |  |                                    |      |                      | Algorithm converged. | 0,02 | 1,69   | 0,1383 | NE      | 5,06                 | Algorithm converged. | 0,59 | 43,22 |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                              | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       |      |  |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All  |                                      |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
|--|--------------------------------------|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|-------|------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                            | n/a | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |       |      |                      | Relative Risk                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
|  |                                      |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      |                                    |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
|  |                                      |     | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004  | 0,004 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,76 | 0,9930 | NE     | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,16 |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                        | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00  | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury                    | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00  | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication     | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00  | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations                                 |                                      | n/a | 730      | 100,0 | 22         | 3,0 | 721                 | 100,0 | 34         | 4,7 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36 | 1,08                     | -0,017 | Algorithm converged. | -0,037  | 0,003 | 0,64 | Algorithm converged. | 0,38                               | 1,08  | 0,0955 | NE     | 1,56 | Algorithm converged. | 0,92                 | 2,65  |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | n/a | 730      | 100,0 | 7          | 1,0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | 3,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,72 | 16,80                    | 0,007  | Algorithm converged. | -0,001  | 0,015 | 3,46 | Algorithm converged. | 0,72                               | 16,58 | 0,1211 | NE     | 0,29 | Algorithm converged. | 0,06                 | 1,39  |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | n/a | 730      | 100,0 | 3          | 0,4 | 721                 | 100,0 | 3          | 0,4 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 4,91                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,20                               | 4,88  | 0,9879 | NE     | 1,01 | Algorithm converged. | 0,21                 | 5,00  |    |
| Investigations                                 | Blood alkaline phosphatase increased | n/a | 730      | 100,0 | 4          | 0,5 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 3,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44 | 35,58                    | 0,004  | Algorithm converged. | -0,002  | 0,010 | 3,95 | Algorithm converged. | 0,44                               | 35,26 | 0,2186 | NE     | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,26  |    |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased            | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004  | 0,004 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,76 | 0,9930 | NE     | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,16 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                |                                   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |   |   |      |                      |      |               |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |    |  |
|----------------|-----------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|---|---|------|----------------------|------|---------------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|------|----|--|
|                |                                   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  |   | Absolute Risk Difference  |      |                      |      | Relative Risk |        |                                    |         | Relative Risk        |      |    |  |
| Investigations | Blood calcium decreased           | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |
| Investigations | Blood calcium increased           | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |
| Investigations | Blood pressure increased          | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |  |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 90.641659425 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |   |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |      |                      |        |       |         |                      |                      |    |    |
|----------------|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----------------------|------|----------------------|--------|-------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk   |      |                      |      | Relative Risk                      |        |                      |      |                      |        |       |         |                      |                      |    |    |
| Investigations | Blood uric acid increased            | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present                  | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |      |                      |      |                                    | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 4,91                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007   | 0,99 | Algorithm converged. | 0,20 | 4,88                               | 0,9879 | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,21   | 5,00  |         |                      |                      |    |    |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |                      |      |                                    | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | n/a      | 730 | 100,0      | 5 | 0,7                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 1,65 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 6,93                     | 0,003  | Algorithm converged. | -0,005 | 0,010   | 1,65 | Algorithm converged. | 0,39 | 6,86                               | 0,4938 | NE                   | 0,61 | Algorithm converged. | 0,15   | 2,53  |         |                      |                      |    |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,16                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,003   | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,16                               | 0,3355 | NE                   | 3,04 | Algorithm converged. | 0,32   | 29,13 |         |                      |                      |    |    |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen          | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.













Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                          |              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |    |         |                      |      |       |    |
|--------------------------|--------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|----|
|                          |              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      | Relative Risk                      |       |        |    |         |                      |      |       |    |
| Nervous system disorders | Paraesthesia | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Nervous system disorders | Seizure      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Nervous system disorders | Somnolence   | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Nervous system disorders | Syncope      | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE    | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Nervous system disorders | Tremor       | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Psychiatric disorders    |              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,16                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,003         | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03                               | 3,16  | 0,3355 | NE | 3,04    | Algorithm converged. | 0,32 | 29,13 |    |
| Psychiatric disorders    | Anxiety      | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004         | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,76 | 0,9930 | NE | 1,01    | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                       |            | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|--------------------------|--|--|---------------|--|--|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                       |            | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  | Absolute Risk Difference |  |  | Relative Risk |  |  |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Psychiatric disorders | Depression | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                       |            |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                                       | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |   |       |                      |        |       |        |                      |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |                      |      |      |    |                      |    |    |
|---|---------------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|---|-------|----------------------|--------|-------|--------|----------------------|---------|------------------------------------|---------|----------------------|------|----------------------|------|------|----|----------------------|----|----|
|   |                                       | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |   |       | Relative Risk        |        |       |        |                      |         | Relative Risk                      |         |                      |      |                      |      |      |    |                      |    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria                            | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders        |                                       | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE                   | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                       | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE                   | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | n/a      | 730 | 100,0      | 18 | 2,5                 | 721 | 100,0      | 12 | 1,7                                | 1,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,71                     | 3,12  | 0,008 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,023 | 1,48   | Algorithm converged. | 0,72    | 3,05                               | 0,2867  | NE                   | 0,67 | Algorithm converged. | 0,33 | 1,39 |    |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | NE                   | >999.99 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |      |    |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | n/a      | 730 | 100,0      | 4  | 0,5                 | 721 | 100,0      | 4  | 0,6                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 3,96  | 0,000 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008 | 0,99   | Algorithm converged. | 0,25    | 3,93                               | 0,9860  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,25 | 4,03 |    |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | n/a      | 730 | 100,0      | 2  | 0,3                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE                   | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | n/a      | 730 | 100,0      | 2  | 0,3                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18                     | 21,86   | 0,001 | Algorithm converged. | -0,003 | 0,006 | 1,98   | Algorithm converged. | 0,18    | 21,74                              | 0,5780  | NE                   | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,57 |    |                      |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |       |       |               |   |        |       |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |      |                      |        |    |        |                      |         |                      |      |    |
|---|------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|-------|-------|---------------|---|--------|-------|------|------------------------------------|--|--|--|--|--|------|----------------------|--------|----|--------|----------------------|---------|----------------------|------|----|
|   |                              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |       |       | Relative Risk |   |        |       |      | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |      |                      |        |    |        |                      |         |                      |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration         | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      |                                    |  |  |  |  |  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | NE                   | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,82 | 0,000 |               | Algorithm converged.  | -0,004 | 0,004 | 0,99 |                                    |  |  |  |  |  | 0,06 | 15,76                | 0,9930 | NE | 1,01   | Algorithm converged. | 0,06    | 16,16                |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      |                                    |  |  |  |  |  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | NE                   | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      |                                    |  |  |  |  |  | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                     | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      |                                    |  |  |  |  |  | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 1,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 8,90  | 0,001 |               | Algorithm converged.  | -0,005 | 0,007 | 1,48 |                                    |  |  |  |  |  | 0,25 | 8,84                 | 0,6663 | NE | 0,67   | Algorithm converged. | 0,11    | 4,03                 |      |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | n/a      | 730 | 100,0      | 7 | 1,0                 | 721 | 100,0      | 6 | 0,8                                | 1,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39                     | 3,45  | 0,001 |               | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,011 | 1,15 |                                    |  |  |  |  |  | 0,39 | 3,41                 | 0,7980 | NE | 0,87   | Algorithm converged. | 0,29    | 2,57                 |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |                          |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |                          |                      |   |               |                      |                      |      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |       |  |  |  |  |
|--|--------------------------|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|--------------------------|----------------------|---|---------------|----------------------|----------------------|------|-------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|------|-------|--|--|--|--|
|  |                          |     | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference |                      |   | Relative Risk |                      |                      |      |       |        | Relative Risk                      |         |                      |      |       |  |  |  |  |
| System Organ Class                     | Adverse Event            | n/a |          |       |            |     |                     |       |            |     | 0,99                               |  |       |                          |                      |   |               | Algorithm converged. |                      |      |       |        |                                    |         | Algorithm converged. |      |       |  |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria                | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 0,99                               | 0,06   | 15,82 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,004  | 0,004         | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,76 | 0,9930 | NE                                 | 1,01    | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |  |  |  |  |
| Surgical and medical procedures        |                          | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 0,99                               | 0,06   | 15,82 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,004  | 0,004         | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,76 | 0,9930 | NE                                 | 1,01    | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |  |  |  |  |
| Surgical and medical procedures        | Circumcision             | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |  |  |  |  |
| Surgical and medical procedures        | Sinus operation          | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 90.641659425 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00          |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |  |  |  |  |
| Vascular disorders                     |                          | n/a | 730      | 100,0 | 4          | 0,5 | 721                 | 100,0 | 6          | 0,8 | 0,66                               | 0,18   | 2,34  | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,011  | 0,006         | 0,66                 | Algorithm converged. | 0,19 | 2,32  | 0,5160 | NE                                 | 1,52    | Algorithm converged. | 0,43 | 5,36  |  |  |  |  |
| Vascular disorders                     | Hot flush                | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | 0,49                               | 0,04   | 5,45  | -0,001                   | Algorithm converged. | -0,006  | 0,003         | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,43  | 0,5642 | NE                                 | 2,02    | Algorithm converged. | 0,18 | 22,28 |  |  |  |  |
| Vascular disorders                     | Hypertension             | n/a | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 3          | 0,4 | 0,66                               | 0,11   | 3,95  | -0,001                   | Algorithm converged. | -0,007  | 0,005         | 0,66                 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,93  | 0,6466 | NE                                 | 1,52    | Algorithm converged. | 0,25 | 9,06  |  |  |  |  |
| Vascular disorders                     | Hypotension              | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |  |  |  |  |
| Vascular disorders                     | Orthostatic hypertension | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                         |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |  |   |              |               |   |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |                      |                    |              |              |    |      |                      |                      |       |      |
|--------------------------------------|-------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|---|--------------|---------------|---|----------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|----|------|----------------------|----------------------|-------|------|
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term   | Level  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |  | Relative Risk                                 |              |               |   | Relative Risk        |              |                                    |                               |                      |                    |              |              |    |      |                      |                      |       |      |
|                                      |                         |        | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL                                  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |      |                      |                      |       |      |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,91                               |              |                          |               |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13         | 6,51          | -0,001  | Algorithm converged. | -0,013       | 0,012                              | 0,91                          | Algorithm converged. | 0,13               | 6,43         | 0,9262       |    | -    | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,16  | 7,74 |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | Female | 401      | 54,9 | 5          | 1,2 | 421                 | 58,4 | 3          | 0,7 | 1,76                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42  | 7,41         | 0,005         | Algorithm converged.  | -0,008               | 0,019        | 1,75                               | Algorithm converged.          | 0,42                 | 7,27               | 0,4415       |              |    | 0,57 | Algorithm converged. | 0,14                 | 2,38  |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06  | 14,64        | 0,000         | Algorithm converged.  | -0,009               | 0,009        | 0,91                               | Algorithm converged.          | 0,06                 | 14,51              | 0,9479       |              | -  | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 0,52                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05  | 5,80         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,010               | 0,006        | 0,52                               | Algorithm converged.          | 0,05                 | 5,77               | 0,5981       |              |    | 1,90 | Algorithm converged. | 0,17                 | 20,93 |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |              |                          |               |  | NE  | NE           | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |   |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |              |                                    | NE                            | Algorithm converged. | NE                 | NE           | NE           |    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |   |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                      |              |                                    | 0,00                          | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,9999       |    | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE   |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | Female | 401      | 54,9 | 3          | 0,7 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |   |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                      |              |                                    | NE                            | Algorithm converged. | NE                 | NE           | NE           |    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |   |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                      |              |                                    | NE                            | Algorithm converged. | NE                 | NE           | NE           |    | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |              |                          |               |  | NE  | NE           | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE | NE   | NE                   | NE                   |       |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |              |                          |               |  | NE  | NE           | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                              |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |        |              |                          |           |        |                      |               |                      |        |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |  |
|--------------------------------------|------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------|--------------|--------------------------|-----------|--------|----------------------|---------------|----------------------|--------|---------|------------------------------------|--------|----|--|
|                                      |                              |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |        |              | Absolute Risk Difference |           |        |                      | Relative Risk |                      |        |         | Relative Risk                      |        |    |  |
| System Organ Class                   | Adverse Event                | Gender | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD     | 95% CI       | RD                       | 95% CI    | RR     | 95% CI               | RR            | 95% CI               | RR     | 95% CI  | RR                                 | 95% CI |    |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |              |                          |           | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |  |
| Cardiac disorders                    |                              | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,91                               | 0,13 6,51  | -0,001 | -0,013 0,012 | 0,91                     | 0,13 6,43 | 0,9262 | -                    | 1,10          | Algorithm converged. | 0,16   | 7,74    |                                    |        |    |  |
| Cardiac disorders                    |                              | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |              |                          |           | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure              | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |              |                          |           | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE           | NE                       | NE        | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE           | NE                       | NE        | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |              |                          |           | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |              |                          |           | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE           | NE                       | NE        | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |              |                          |           | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE           | NE                       | NE        | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Tachycardia                  | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |              |                          |           | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE      | NE                                 | NE     | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                         | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |    |                          |    |      |   |               |                      |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |         |                      |        |      |                      |                      |       |       |    |    |
|-----------------------------|-------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|----|--------------------------|----|------|---|---------------|----------------------|--------|-------|------------------------------------|----------------------|---------|----------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|-------|----|----|
|                             |                         | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |    | Absolute Risk Difference |    |      |   | Relative Risk |                      |        |       | Relative Risk                      |                      |         |                      |        |      |                      |                      |       |       |    |    |
| Cardiac disorders           | Tachycardia             | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders |                         | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    |       |    |    |
| Ear and labyrinth disorders |                         | Female   | 401 | 54,9       | 5 | 1,2                 | 421 | 58,4       | 2 | 0,5                                | 2,65 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |                          |    | 0,51 | 13,71   | 0,008         | Algorithm converged. | -0,005 | 0,020 | 2,62                               | Algorithm converged. | 0,51    | 13,45                | 0,2471 | 0,38 | Algorithm converged. | 0,07                 | 1,95  |       |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort          | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort          | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |                          |    | 0,07 | 16,84   | 0,000         | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 1,05                               | Algorithm converged. | 0,07    | 16,73                | 0,9725 | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,18 |       |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Female   | 401 | 54,9       | 3 | 0,7                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                      |        | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    | NE |    |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                      |        | 0,00  | NE                                 | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE   | NE                   | NE                   | NE    |       |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                      |        | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    | NE |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo                 | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo                 | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                      |        | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    | NE | NE |
| Eye disorders               |                         | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 2 | 0,7                                | 0,45 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |                          |    | 0,04 | 5,04  | -0,004        | Algorithm converged. | -0,015 | 0,007 | 0,46                               | Algorithm converged. | 0,04    | 5,00                 | 0,5204 | -    | 2,19                 | Algorithm converged. | 0,20  | 24,07 |    |    |
| Eye disorders               |                         | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |                      |        | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    | NE | NE |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |                          |    | 0,06 | 14,64   | 0,000         | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009 | 0,91                               | Algorithm converged. | 0,06    | 14,51                | 0,9479 | -    | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07  | 17,46 |    |    |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |
| Eye disorders               | Eye discharge           | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                       |        | (N=730)  |      |            |      | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |                      |                      |        |               |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |  |
|----------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|----------------------|--------|---------------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|------|------|--|
|                            |                       |        | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |                      |        | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                      |      |      |  |
| System Organ Class         | Adverse Event         | Sex    | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | OR                                 | 95% CI   | RD    | 95% CI  | RR                       | 95% CI               | RR                   | 95% CI | RR            | 95% CI | RR      | 95% CI               |                                    |      |      |  |
| Eye disorders              | Eye discharge         | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2  | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |      |  |
| Eye disorders              | Lacrimation increased | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0  | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |      |  |
| Eye disorders              | Lacrimation increased | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0  | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 |      |      |  |
| Gastrointestinal disorders |                       | Male   | 329      | 45,1 | 17         | 5,2  | 300                 | 41,6 | 19         | 6,3  | 0,81                               | 0,41   | 1,58  | -0,012  | 0,025                    | 0,82                 | Algorithm converged. | 0,43   | 1,54          | 0,5302 | 0,8973  | 1,23                 | Algorithm converged.               | 0,65 | 2,31 |  |
| Gastrointestinal disorders |                       | Female | 401      | 54,9 | 40         | 10,0 | 421                 | 58,4 | 49         | 11,6 | 0,84                               | 0,54   | 1,31  | -0,017  | 0,026                    | 0,86                 | Algorithm converged. | 0,58   | 1,27          | 0,4436 |         | 1,17                 | Algorithm converged.               | 0,79 | 1,73 |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0  | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |      |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0  | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |      |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6  | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3  | 1,83                               | 0,16   | 20,27 | 0,003   |                          | 1,82                 | Algorithm converged. | 0,17   | 20,01         | 0,6230 | -       | 0,55                 | Algorithm converged.               | 0,05 | 6,02 |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Female | 401      | 54,9 | 3          | 0,7  | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5  | 1,58                               | 0,26   | 9,50  | 0,003   |                          | 1,57                 | Algorithm converged. | 0,26   | 9,38          | 0,6178 |         | 0,63                 | Algorithm converged.               | 0,11 | 3,78 |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0  | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |      |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5  | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE            |        | NE      | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |      |  |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3  | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE     | NE            | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |      |  |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0  | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |      |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                           | N=730    |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |        |      |                      |      |    |                      |         |       |                      |                      |    |    |    |
|----------------------------|---------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|------------------------------------|------|---------------|--------|------|----------------------|------|----|----------------------|---------|-------|----------------------|----------------------|----|----|----|
|                            |                           | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                                    |      | Relative Risk |        |      |                      |      |    |                      |         |       |                      |                      |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation              | Male     | 329 | 45,1       | 1  | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                                    |      |               |        | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                   | NE      | -     | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation              | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                                    |      |               |        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999               | >999,99 |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                 | Male     | 329 | 45,1       | 7  | 2,1                 | 300 | 41,6       | 6  | 2,0                                | 1,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35 | 3,21                     | 0,001  | Algorithm converged. | -0,021 | 0,024         | 1,06 | Algorithm converged.               | 0,36 | 3,13          | 0,9105 |      | 0,6686               | 0,94 |    | Algorithm converged. | 0,32    | 2,77  |                      |                      |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                 | Female   | 401 | 54,9       | 13 | 3,2                 | 421 | 58,4       | 17 | 4,0                                | 0,80 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38 | 1,66                     | -0,008 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,018         | 0,80 | Algorithm converged.               | 0,40 | 1,63          | 0,5439 |      |                      | 1,25 |    | Algorithm converged. | 0,61    | 2,53  |                      |                      |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE      | NE    | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                                    |      |               |        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999               | >999,99 |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | Male     | 329 | 45,1       | 1  | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1  | 0,3                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009         | 0,91 | Algorithm converged.               | 0,06 | 14,51         | 0,9479 |      |                      | 1,10 |    | Algorithm converged. | 0,07    | 17,46 |                      |                      |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                                    |      |               |        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999               | >999,99 |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE      | NE    | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                                    |      |               |        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999               | >999,99 |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft               | Male     | 329 | 45,1       | 1  | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1  | 0,3                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009         | 0,91 | Algorithm converged.               | 0,06 | 14,51         | 0,9479 |      |                      | 1,10 |    | Algorithm converged. | 0,07    | 17,46 |                      |                      |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft               | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE      | NE    | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE      | NE    | NE                   | NE                   | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | Female   | 401 | 54,9       | 1  | 0,2                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007         | 1,05 | Algorithm converged.               | 0,07 | 16,73         | 0,9725 |      |                      | 0,95 |    | Algorithm converged. | 0,06    | 15,18 |                      |                      |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE      | NE    | NE                   | NE                   | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder | Female   | 401 | 54,9       | 1  | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                                    |      |               |        | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                   | NE      | NE    | NE                   | NE                   | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |        |        |         |                      |        |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |      |
|--|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|--------|--------|---------|----------------------|--------|------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|------|
|  |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |        |        |         | Relative Risk        |        |      |        | Relative Risk                      |                      |                      |       |      |
| Disorder   | Sex    | N        | %    | n          | %   | N                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD   | 95% CI  | RR                       | 95% CI | RR     | 95% CI  | RR                   | 95% CI | RR   | 95% CI | RR                                 | 95% CI               |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Male   | 329      | 45,1 | 3          | 0,9 | 300                 | 41,6 | 7          | 2,3 | 0,39                               | 0,10   | 1,50 | -0,014  | Algorithm converged.     | -0,034 | 0,006  | 0,39    | Algorithm converged. | 0,10   | 1,50 | 0,1704 | 0,4733                             | 2,56                 | Algorithm converged. | 0,67  | 9,81 |
| Gastrointestinal disorders                           | Female | 401      | 54,9 | 17         | 4,2 | 421                 | 58,4 | 27         | 6,4 | 0,65                               | 0,35   | 1,20 | -0,022  | Algorithm converged.     | -0,052 | 0,009  | 0,66    | Algorithm converged. | 0,37   | 1,19 | 0,1700 | 1,51                               | Algorithm converged. | 0,84                 | 2,73  |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | 0,00   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE   | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 5          | 1,7 | 0,36                               | 0,07   | 1,87 | -0,011  | Algorithm converged.     | -0,027 | 0,006  | 0,36    | Algorithm converged. | 0,07   | 1,87 | 0,2259 | 2,74                               | Algorithm converged. | 0,54                 | 14,03 |      |
| Gastrointestinal disorders                           | Female | 401      | 54,9 | 6          | 1,5 | 421                 | 58,4 | 9          | 2,1 | 0,70                               | 0,25   | 1,97 | -0,006  | Algorithm converged.     | -0,025 | 0,012  | 0,70    | Algorithm converged. | 0,25   | 1,95 | 0,4946 | 1,43                               | Algorithm converged. | 0,51                 | 3,98  |      |
| General disorders and administration site conditions | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 3          | 1,0 | 0,61                               | 0,10   | 3,65 | -0,004  | Algorithm converged.     | -0,018 | 0,010  | 0,61    | Algorithm converged. | 0,10   | 3,61 | 0,5841 | 1,64                               | Algorithm converged. | 0,28                 | 9,78  |      |
| General disorders and administration site conditions | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                      | N(=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |    |    |    |               |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |
|-----------------------------|----------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|
|                             |                      | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |
| Condition                   | Sex                  | Count    | %   | Count      | %  | Count               | %   | Count      | %  |                                    |      |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly         | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
|                             |                      |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Immune system disorders     |                      | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders     |                      | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity     | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity     | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Infections and infestations |                      | Male     | 329 | 45,1       | 22 | 6,7                 | 300 | 41,6       | 29 | 9,7                                | 0,67 |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Infections and infestations |                      | Female   | 401 | 54,9       | 40 | 10,0                | 421 | 58,4       | 45 | 10,7                               | 0,93 |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | Female   | 401 | 54,9       | 2  | 0,5                 | 421 | 58,4       | 2  | 0,5                                | 1,05 |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis           | Male     | 329 | 45,1       | 6  | 1,8                 | 300 | 41,6       | 10 | 3,3                                | 0,54 |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis           | Female   | 401 | 54,9       | 15 | 3,7                 | 421 | 58,4       | 20 | 4,8                                | 0,78 |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial | Male     | 329 | 45,1       | 1  | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | *    |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Candida infection    | Male     | 329 | 45,1       | 0  | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Candida infection    | Female   | 401 | 54,9       | 0  | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *    |  |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                          | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |    |    |               |   |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|--------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----|----|---------------|---|--------|-------|------------------------------------|----------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |                          | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |    |    | Relative Risk |   |        |       | Relative Risk                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Conjunctivitis           | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        | 0,00  | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Conjunctivitis           | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        | 0,00  | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Male     | 329 | 45,1       | 2 | 0,6                 | 300 | 41,6       | 2 | 0,7                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV1E-8) satisfied.       | 0,13 | 6,51                     | -0,001 |    |    |               | Algorithm converged.  | -0,013 | 0,012 | 0,91                               | Algorithm converged. | 0,13 | 6,43   | 0,9262 | -       | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,16 | 7,74 |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | HIV infection            | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        | NE    | Algorithm converged.               | NE                   | NE   | NE     | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | HIV infection            | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        | 0,00  | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B              | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Hepatitis B              | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        | NE    | Algorithm converged.               | NE                   | NE   | NE     | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Hepatitis C              | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        | 0,00  | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Hepatitis C              | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Herpes simplex           | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    |    |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        | NE    | Algorithm converged.               | NE                   | NE   | NE     | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                                   |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |               |        |                      |                      |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|-----------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------------------------------------|-------|---------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             |                                   |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                                    |       | Relative Risk |        |                      |                      |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Herpes simplex                    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |    |    |
| Infections and infestations | Laryngitis                        | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00  | NE            | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Laryngitis                        | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00  | NE            | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13 | 6,51  | -0,001                   | Algorithm converged. | -0,013 | 0,012 | 0,91          | Algorithm converged. | 0,13                               | 6,43  | 0,9262        | -      | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,16                 | 7,74                 |    |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 7,49  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,009 | 0,010 | 1,05          | Algorithm converged. | 0,15                               | 7,42  | 0,9611        | 0,95   | Algorithm converged. | 0,13                 | 6,73                 |                      |    |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009 | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479        | -      | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46                |    |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged.               | NE    | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Oral herpes                       | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged.               | NE    | NE            | NE     | NE                   | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Oral herpes                       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07                               | 16,73 | 0,9725        | 0,95   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,18                |                      |    |    |
| Infections and infestations | Otitis externa                    | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE     | NE                   | -                    | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis externa                    | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged.               | NE    | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Infections and infestations | Otitis media                      | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009 | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479        | -      | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46                |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir            |  |      |                          |        |                      |   |        |       |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |       |        |    |                      |         |    |                      |      |       |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|---|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|--------|-------|----------------------|------------------------------------|----------------------|------|-------|--------|----|----------------------|---------|----|----------------------|------|-------|
|                             |                                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                                    |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |        |       |                      | Relative Risk                      |                      |      |       |        |    |                      |         |    |                      |      |       |
| Infections and infestations |                                       |        |          |      |            |     |                     |      |            |     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |  |      |                          |        | Algorithm converged. |   |        |       | Algorithm converged. |                                    |                      |      |       |        |    | Algorithm converged. |         |    |                      |      |       |
| Infections and infestations | Otitis media                          | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 5          | 1,2 | 0,42  |  | 0,08 | 2,16                     | -0,007 |                      | Algorithm converged.  | -0,019 | 0,006 | 0,42                 |                                    | Algorithm converged. | 0,08 | 2,15  | 0,2980 |    |                      | 2,38    |    | Algorithm converged. | 0,46 | 12,20 |
| Infections and infestations | Pharyngitis                           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |       | 0,00                 |                                    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 |    | -                    | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Pharyngitis                           | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 2,11  |  | 0,19 | 23,31                    | 0,003  |                      | Algorithm converged.  | -0,006 | 0,011 | 2,10                 |                                    | Algorithm converged. | 0,19 | 23,07 | 0,5441 |    |                      | 0,48    |    | Algorithm converged. | 0,04 | 5,23  |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |       | 0,00                 |                                    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 |    | -                    | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE  |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE     | NE    | NE                   |                                    | NE                   | NE   | NE    | NE     |    | NE                   | NE      | NE | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE  |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE     | NE    | NE                   |                                    | NE                   | NE   | NE    | NE     |    | -                    | NE      |    | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05  |  | 0,07 | 16,84                    | 0,000  |                      | Algorithm converged.  | -0,007 | 0,007 | 1,05                 |                                    | Algorithm converged. | 0,07 | 16,73 | 0,9725 |    |                      | 0,95    |    | Algorithm converged. | 0,06 | 15,18 |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 3          | 1,0 | 0,30  |  | 0,03 | 2,92                     | -0,007 |                      | Algorithm converged.  | -0,020 | 0,006 | 0,30                 |                                    | Algorithm converged. | 0,03 | 2,91  | 0,3012 |    | -                    | 3,29    |    | Algorithm converged. | 0,34 | 31,46 |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | Female | 401      | 54,9 | 4          | 1,0 | 421                 | 58,4 | 5          | 1,2 | 0,84  |  | 0,22 | 3,14                     | -0,002 |                      | Algorithm converged.  | -0,016 | 0,012 | 0,84                 |                                    | Algorithm converged. | 0,23 | 3,11  | 0,7937 |    |                      | 1,19    |    | Algorithm converged. | 0,32 | 4,40  |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE  |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE     | NE    | NE                   |                                    | NE                   | NE   | NE    | NE     |    | -                    | NE      |    | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE                   |                                    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | NE |                      | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE  |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE     | NE    | NE                   |                                    | NE                   | NE   | NE    | NE     |    | -                    | NE      |    | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE                   |                                    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | NE |                      | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE  |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE     | NE    | NE                   |                                    | NE                   | NE   | NE    | NE     |    | -                    | NE      |    | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE                   |                                    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | NE |                      | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |   | (N=730)  |     |            |        | Oseltamivir (N=721) |     |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |   |                      |                      |        |               |                      |      |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|---|----------|-----|------------|--------|---------------------|-----|------------|--------|------------------------------------|--------|--|--------|---|----------------------|----------------------|--------|---------------|----------------------|------|---------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |   | Patients |     | with Event |        | Patients            |     | with Event |        | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference  |                      |                      |        | Relative Risk |                      |      |         | Relative Risk                      |        |                      |                      |      |      |
| Event                       | Sex   | N        | n   | %          | 95% CI | N                   | n   | %          | 95% CI | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI | OR  | 95% CI               | OR                   | 95% CI | OR            | 95% CI               | OR   | 95% CI  | OR                                 | 95% CI | OR                   | 95% CI               |      |      |
| Infections and infestations | Septic shock                                | Male     | 329 | 45,1       | 0      | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1      | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE                   |                      |      |      |
| Infections and infestations | Septic shock                                | Female   | 401 | 54,9       | 0      | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0      | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                              | Male     | 329 | 45,1       | 0      | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0      | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                              | Female   | 401 | 54,9       | 1      | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0      | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Sinusitis                                   | Male     | 329 | 45,1       | 8      | 2,4                 | 300 | 41,6       | 6      | 2,0                                | 1,22   | 0,42   | 3,56   | 0,004   | Algorithm converged. | -0,019               | 0,027  | 1,22          | Algorithm converged. | 0,43 | 3,46    | 0,7145                             | 0,1076 | 0,82                 | Algorithm converged. | 0,29 | 2,34 |
| Infections and infestations | Sinusitis                                   | Female   | 401 | 54,9       | 6      | 1,5                 | 421 | 58,4       | 16     | 3,8                                | 0,38   | 0,15   | 0,99   | -0,023  | Algorithm converged. | -0,045               | -0,001 | 0,39          | Algorithm converged. | 0,16 | 1,00    | 0,0490                             | 2,54   | Algorithm converged. | 1,00                 | 6,43 |      |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial                         | Male     | 329 | 45,1       | 0      | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1      | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE                   |                      |      |      |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial                         | Female   | 401 | 54,9       | 0      | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0      | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection                    | Male     | 329 | 45,1       | 0      | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1      | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE                   |                      |      |      |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection                    | Female   | 401 | 54,9       | 0      | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0      | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection           | Male     | 329 | 45,1       | 0      | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0      | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection           | Female   | 401 | 54,9       | 2      | 0,5                 | 421 | 58,4       | 0      | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection bacterial | Male     | 329 | 45,1       | 0      | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0      | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection bacterial | Female   | 401 | 54,9       | 1      | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0      | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Urinary tract infection                     | Male     | 329 | 45,1       | 0      | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0      | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE      | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                                |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |                          |        |    |   |               |        |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |       |        |  |         |      |                      |                      |      |       |
|--|--------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|--------|----|---|---------------|--------|------|--------|------------------------------------|--------|-------|--------|--|---------|------|----------------------|----------------------|------|-------|
|  |                                |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference |        |    |   | Relative Risk |        |      |        | Relative Risk                      |        |       |        |  |         |      |                      |                      |      |       |
| Adverse Event                                  | Sex                            | Age    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR | 95% CI  | OR            | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                                 | 95% CI |       |        |  |         |      |                      |                      |      |       |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection        | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 1,05                               |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15   | 7,49                     | 0,000  |    | Algorithm converged.  | -0,009        | 0,010  | 1,05 |        | Algorithm converged.               | 0,15   | 7,42  | 0,9611 |  | 0,95    |      | Algorithm converged. | 0,13                 | 6,73 |       |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection              | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE  | NE            | NE     | NE   |        | NE                                 | NE     | NE    | NE     |  | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection              | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        | NE   |        | Algorithm converged.               | NE     | NE    | NE     |  | NE      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE  | NE            | NE     | NE   |        | NE                                 | NE     | NE    | NE     |  | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        | 0,00 |        | Algorithm converged.               | 0,00   | NE    | 0,9999 |  | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE  | NE            | NE     | NE   |        | NE                                 | NE     | NE    | NE     |  | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        | NE   |        | Algorithm converged.               | NE     | NE    | NE     |  | NE      |      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06   | 14,64                    | 0,000  |    | Algorithm converged.  | -0,009        | 0,009  | 0,91 |        | Algorithm converged.               | 0,06   | 14,51 | 0,9479 |  | -       | 1,10 |                      | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 4          | 1,0 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        | 0,00 |        | Algorithm converged.               | 0,00   | NE    | 0,9999 |  | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE  | NE            | NE     | NE   |        | NE                                 | NE     | NE    | NE     |  | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        | 0,00 |        | Algorithm converged.               | 0,00   | NE    | 0,9999 |  | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                      | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |        | NE   |        | Algorithm converged.               | NE     | NE    | NE     |  | -       | NE   |                      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |        |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        | 0,00 |        | Algorithm converged.               | 0,00   | NE    | 0,9999 |  | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        |  | NE     | NE                       | NE     |    | NE  | NE            | NE     | NE   |        | NE                                 | NE     | NE    | NE     |  | NE      | NE   | NE                   | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, Patients, Events, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and comparison groups. Rows include various medical complications like 'Injury, poisoning and procedural complications' and 'Investigations'.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |            |          |            |                     |    |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------|----------|------------|---------------------|----|--|--|------------------------------------|----|----|----|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                |                                   | (N=730)                            |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |    |  |  | Odds Ratio                         |    |    |    | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                                   |                                    |            |          |            |                     |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                                   | Patients                           | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |    |  |  | Absolute Risk Difference           |    |    |    | Relative Risk            |  |  |  | Relative Risk |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood bilirubin increased         | Male                               | 329 45,1   | 1 0,3    | 300 41,6   | 0 0,0               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood bilirubin increased         | Female                             | 401 54,9   | 0 0,0    | 421 58,4   | 1 0,2               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood calcium decreased           | Male                               | 329 45,1   | 0 0,0    | 300 41,6   | 0 0,0               | NE |  |  | NE                                 | NE | NE | NE |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood calcium decreased           | Female                             | 401 54,9   | 0 0,0    | 421 58,4   | 1 0,2               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood calcium increased           | Male                               | 329 45,1   | 0 0,0    | 300 41,6   | 1 0,3               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood calcium increased           | Female                             | 401 54,9   | 0 0,0    | 421 58,4   | 1 0,2               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | Male                               | 329 45,1   | 0 0,0    | 300 41,6   | 0 0,0               | NE |  |  | NE                                 | NE | NE | NE |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | Female                             | 401 54,9   | 1 0,2    | 421 58,4   | 0 0,0               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | Male                               | 329 45,1   | 0 0,0    | 300 41,6   | 2 0,7               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | Female                             | 401 54,9   | 0 0,0    | 421 58,4   | 0 0,0               | NE |  |  | NE                                 | NE | NE | NE |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood pressure increased          | Male                               | 329 45,1   | 0 0,0    | 300 41,6   | 0 0,0               | NE |  |  | NE                                 | NE | NE | NE |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood pressure increased          | Female                             | 401 54,9   | 1 0,2    | 421 58,4   | 0 0,0               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | Male                               | 329 45,1   | 0 0,0    | 300 41,6   | 1 0,3               |    |  |  |                                    |    |    |    |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                      | (N=730) |          |      |            | Oseltamivir (N=721) |          |      |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |            |      |       |                          |   |        |               |      |                      |               |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |      |       |
|----------------|--------------------------------------|---------|----------|------|------------|---------------------|----------|------|------------|------------------------------------|------------|------|-------|--------------------------|---|--------|---------------|------|----------------------|---------------|-------|------------------------------------|----|---------|----------------------|------|-------|
| Investigations | Blood pressure systolic decreased    | Female  | Patients |      | with Event |                     | Patients |      | with Event |                                    | Odds Ratio |      |       | Absolute Risk Difference |   |        | Relative Risk |      |                      | Relative Risk |       |                                    |    |         |                      |      |       |
|                |                                      |         | 329      | 54,9 | 0          | 0,0                 | 421      | 58,4 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE |         |                      |      |       |
| Investigations | Blood uric acid increased            | Male    | 329      | 45,1 | 0          | 0,0                 | 300      | 41,6 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood uric acid increased            | Female  | 401      | 54,9 | 1          | 0,2                 | 421      | 58,4 | 0          | 0,0                                | *          |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                                 | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Blood urine present                  | Male    | 329      | 45,1 | 0          | 0,0                 | 300      | 41,6 | 1          | 0,3                                | *          |      |       |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Blood urine present                  | Female  | 401      | 54,9 | 0          | 0,0                 | 421      | 58,4 | 1          | 0,2                                | *          |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | Male    | 329      | 45,1 | 1          | 0,3                 | 300      | 41,6 | 1          | 0,3                                | 0,91       | 0,06 | 14,64 | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,009 | 0,009         | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06          | 14,51 | 0,9479                             | -  | 1,10    | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |
| Investigations | C-reactive protein increased         | Female  | 401      | 54,9 | 2          | 0,5                 | 421      | 58,4 | 2          | 0,5                                | 1,05       | 0,15 | 7,49  | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,009 | 0,010         | 1,05 | Algorithm converged. | 0,15          | 7,42  | 0,9611                             | -  | 0,95    | Algorithm converged. | 0,13 | 6,73  |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | Male    | 329      | 45,1 | 0          | 0,0                 | 300      | 41,6 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | Female  | 401      | 54,9 | 1          | 0,2                 | 421      | 58,4 | 0          | 0,0                                | *          |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                                 | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | Male    | 329      | 45,1 | 0          | 0,0                 | 300      | 41,6 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | Female  | 401      | 54,9 | 0          | 0,0                 | 421      | 58,4 | 3          | 0,7                                | *          |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | Male    | 329      | 45,1 | 2          | 0,6                 | 300      | 41,6 | 1          | 0,3                                | 1,83       | 0,16 | 20,27 | 0,003                    | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,013         | 1,82 | Algorithm converged. | 0,17          | 20,01 | 0,6230                             | -  | 0,55    | Algorithm converged. | 0,05 | 6,02  |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | Female  | 401      | 54,9 | 3          | 0,7                 | 421      | 58,4 | 2          | 0,5                                | 1,58       | 0,26 | 9,50  | 0,003                    | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,013         | 1,57 | Algorithm converged. | 0,26          | 9,38  | 0,6178                             | -  | 0,63    | Algorithm converged. | 0,11 | 3,78  |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | Male    | 329      | 45,1 | 1          | 0,3                 | 300      | 41,6 | 2          | 0,7                                | 0,45       | 0,04 | 5,04  | -0,004                   | Algorithm converged.  | -0,015 | 0,007         | 0,46 | Algorithm converged. | 0,04          | 5,00  | 0,5204                             | -  | 2,19    | Algorithm converged. | 0,20 | 24,07 |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | Female  | 401      | 54,9 | 0          | 0,0                 | 421      | 58,4 | 1          | 0,2                                | *          |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                            |        | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------|----------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Investigations | Neutrophil count increased | Female | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                |                            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                |                                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |       |    |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------|-------|------------------------------------|----|------|----------------------|------|-------|----|
|                                    |                                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      | Relative Risk        |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Male                                 | 329      | 45,1 | 4          | 1,2 | 300                 | 41,6 | 3          | 1,0 | 1,22                               |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,27 | 5,49                     | 0,002  | Algorithm converged. | -0,014        | 0,018 | 1,22 | Algorithm converged. | 0,27 | 5,39  | 0,7970                             | -  | 0,82 | Algorithm converged. | 0,19 | 3,64  |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Female                               | 401      | 54,9 | 4          | 1,0 | 421                 | 58,4 | 5          | 1,2 | 0,84                               |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22 | 3,14                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,016        | 0,012 | 0,84 | Algorithm converged. | 0,23 | 3,11  | 0,7937                             |    | 1,19 | Algorithm converged. | 0,32 | 4,40  |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | Male     | 329  | 45,1       | 2   | 0,6                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | 1,83   |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 20,27                    | 0,003  | Algorithm converged. | -0,008        | 0,013 | 1,82 | Algorithm converged. | 0,17 | 20,01 | 0,6230                             | -  | 0,55 | Algorithm converged. | 0,05 | 6,02  |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | Female   | 401  | 54,9       | 2   | 0,5                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | 2,11   |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 23,31                    | 0,003  | Algorithm converged. | -0,006        | 0,011 | 2,10 | Algorithm converged. | 0,19 | 23,07 | 0,5441                             |    | 0,48 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,23  |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | *  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | 0,91   |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009        | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06 | 14,51 | 0,9479                             | -  | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |
|                                    |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                 |        | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |        |                          |        |       |        |               |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |               |        |        |         |         |        |       |        |       |    |    |    |
|---|-----------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|--------|--------------------------|--------|-------|--------|---------------|--------|------------------------------------|--------|---------------|--------|--------|---------|---------|--------|-------|--------|-------|----|----|----|
|   |                 |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |        | Absolute Risk Difference |        |       |        | Relative Risk |        |                                    |        | Relative Risk |        |        |         |         |        |       |        |       |    |    |    |
|   | Category        | Gender | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI   | Lower | 95% CI | Upper                    | 95% CI | Lower | 95% CI | Upper         | 95% CI | Lower                              | 95% CI | Upper         | 95% CI | Lower  | 95% CI  | Upper   | 95% CI | Lower | 95% CI | Upper |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia   | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | -      | NE     | NE      | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia   | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE     | NE      | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloreaemia | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | -             | NE     | NE     | NE      | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloreaemia | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | 0,00  | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | 0,00          | NE     | 0,9999 | >999.99 | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia   | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | -             | NE     | NE     | NE      | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia   | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE     | NE      | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                 | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 1,83                               | 0,16   | 20,27 | 0,003  | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | 0,17          | 20,01  | 0,6230 | -       | 0,55    | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                 | Female | 401      | 54,9 | 5          | 1,2 | 421                 | 58,4 | 6          | 1,4 | 0,87                               | 0,26   | 2,88  | -0,002 | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | 0,27          | 2,84   | 0,8242 | 1,14    | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | 0,00  | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | 0,00          | NE     | 0,9999 | -       | >999.99 | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE     | NE      | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain       | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE    | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE     | NE      | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain       | Female | 401      | 54,9 | 3          | 0,7 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 1,58                               | 0,26   | 9,50  | 0,003  | NE                       | NE     | NE    | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | 0,26          | 9,38   | 0,6178 | 0,63    | NE      | NE     | NE    | NE     | NE    | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various musculoskeletal and connective tissue disorders across different patient demographics and treatment comparisons.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                      |                     | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |                          |        |                      |   |        |       |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |                      |       |    |
|--------------------------|---------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|---|--|--------------------------|--------|----------------------|---|--------|-------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                          |                     | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |   |  | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |        |       | Relative Risk        |                      |      |                                    |        |      |                      |                      |                      |       |    |
| Nervous system disorders | Male                | 329      | 45,1 | 4          | 1,2 | 300                 | 41,6 | 4          | 1,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23   | 3,67                     | -0,001 | Algorithm converged. | -0,019  | 0,016  | 0,91  | Algorithm converged. | 0,23                 | 3,61 | 0,8955                             | -      | 1,10 | Algorithm converged. | 0,28                 | 4,35                 |       |    |
| Nervous system disorders | Female              | 401      | 54,9 | 6          | 1,5 | 421                 | 58,4 | 11         | 2,6 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21   | 1,55                     | -0,011 | Algorithm converged. | -0,030  | 0,008  | 0,57  | Algorithm converged. | 0,21                 | 1,53 | 0,2675                             | -      | 1,75 | Algorithm converged. | 0,65                 | 4,68                 |       |    |
| Nervous system disorders | Arachnoid cyst      | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Nervous system disorders | Arachnoid cyst      | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Nervous system disorders | Cerebral infarction | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Nervous system disorders | Cerebral infarction | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Nervous system disorders | Dizziness           | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | 0,91  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 14,64  | 0,000                | Algorithm converged.  | -0,009 | 0,009 | 0,91                 | Algorithm converged. | 0,06 | 14,51                              | 0,9479 | -    | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Nervous system disorders | Dizziness           | Female   | 401  | 54,9       | 3   | 0,7                 | 421  | 58,4       | 6   | 1,4                                | 0,52  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 2,10   | -0,007               | Algorithm converged.  | -0,021 | 0,007 | 0,52                 | Algorithm converged. | 0,13 | 2,08                               | 0,3597 | -    | 1,90                 | Algorithm converged. | 0,48                 | 7,57  |    |
| Nervous system disorders | Dizziness postural  | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE   | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Nervous system disorders | Dizziness postural  | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Nervous system disorders | Dysgeusia           | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Nervous system disorders | Dysgeusia           | Female   | 401  | 54,9       | 3   | 0,7                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | 3,17  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33                     | 30,55  | 0,005                | Algorithm converged.  | -0,005 | 0,015 | 3,15                 | Algorithm converged. | 0,33 | 30,15                              | 0,3195 | -    | 0,32                 | Algorithm converged. | 0,03                 | 3,04  |    |
| Nervous system disorders | Hypoesthesia        | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | 0,91  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 14,64  | 0,000                | Algorithm converged.  | -0,009 | 0,009 | 0,91                 | Algorithm converged. | 0,06 | 14,51                              | 0,9479 | -    | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Nervous system disorders | Hypoesthesia        | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Nervous system disorders | Paraesthesia        | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                      |              |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |                      |       |        |                      |         |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |      |       |
|--------------------------|--------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|-------|--------|----------------------|---------|----------------------|--------|------------------------------------|--------|----------------------|------|-------|
|                          |              |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |       |        | Relative Risk        |         |                      |        | Relative Risk                      |        |                      |      |       |
| Disorder                 | Term         | Sex    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | OR    | 95% CI  | OR                       | 95% CI               | OR    | 95% CI | OR                   | 95% CI  | OR                   | 95% CI | OR                                 | 95% CI |                      |      |       |
| Nervous system disorders | Paraesthesia | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders | Seizure      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders | Seizure      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |        |                      |      |       |
| Nervous system disorders | Somnolence   | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders | Somnolence   | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |        |                      |      |       |
| Nervous system disorders | Syncope      | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders | Syncope      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders | Tremor       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders | Tremor       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |        |                      |      |       |
| Psychiatric disorders    |              | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | 0,06   | 14,64 | 0,000   | Algorithm converged.     | -0,009               | 0,009 | 0,91   | Algorithm converged. | 0,06    | 14,51                | 0,9479 | -                                  | 1,10   | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |
| Psychiatric disorders    |              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |        |                      |      |       |
| Psychiatric disorders    | Anxiety      | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |
| Psychiatric disorders    | Anxiety      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |        |                      |      |       |
| Psychiatric disorders    | Depression   | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |        |                      |      |       |
| Psychiatric disorders    | Depression   | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                        |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |   |               |                      |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |        |                      |                      |                      |      |    |
|-----------------------------|------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|---|---------------|----------------------|------|----------------------|------------------------------------|----|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|
|                             |                        |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |   | Relative Risk |                      |      |                      | Relative Risk                      |    |        |                      |                      |                      |      |    |
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
|                             |                        |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |       |                          |                      |        |   |               |                      |      |                      |                                    |    |        |                      |                      |                      |      |    |
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Renal and urinary disorders |                        | Male   | 329      | 45,1 | 3          | 0,9 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 1,37                               |  | 0,23 | 8,26  | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,011 | 0,016   | 1,37          | Algorithm converged. | 0,23 | 8,13                 | 0,7305                             | -  | 0,73   | Algorithm converged. | 0,12                 | 4,35                 |      |    |
| Renal and urinary disorders |                        | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               |  | 0,07 | 16,84 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007   | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07 | 16,73                | 0,9725                             |    | 0,95   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,18                |      |    |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |                      | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Renal and urinary disorders | Dysuria                | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Renal and urinary disorders | Dysuria                | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Renal and urinary disorders | Glycosuria             | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |                      | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Renal and urinary disorders | Glycosuria             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Renal and urinary disorders | Haematuria             | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Renal and urinary disorders | Haematuria             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |  | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |                      |   |       |               |                      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |       |         |                      |      |    |
|---|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|------|------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-------|---------|----------------------|------|----|
|   |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                      |        |                      |                      |       |         |                      |      |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Male                                       | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               |                      |      | NE   | Algorithm converged.               | NE     | NE                   | NE                   | -     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
|   | Female                                     | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis Male                       | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               |                      |      | NE   | Algorithm converged.               | NE     | NE                   | NE                   | -     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
|   | Balanoposthitis Female                     | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Male                                       | 329      | 45,1 | 10         | 3,0 | 300                 | 41,6 | 6          | 2,0 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55 | 4,28 | 0,010                    | Algorithm converged. | -0,014  | 0,035 | 1,52          | Algorithm converged. | 0,56 | 4,13 | 0,4120                             | 0,9115 | 0,66                 | Algorithm converged. | 0,24  | 1,79    |                      |      |    |
|   | Female                                     | 401      | 54,9 | 8          | 2,0 | 421                 | 58,4 | 6          | 1,4 | 1,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48 | 4,09 | 0,006                    | Algorithm converged. | -0,012  | 0,023 | 1,40          | Algorithm converged. | 0,49 | 4,00 | 0,5300                             | 0,71   | Algorithm converged. | 0,25                 | 2,04  |         |                      |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |               |                      |      | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE                   | 0,9999               | -     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
|   | Acute respiratory distress syndrome Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma Male                                | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               |                      |      | NE   | Algorithm converged.               | NE     | NE                   | NE                   | -     | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |
|   | Asthma Female                              | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 4          | 1,0 | 0,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 2,87 | -0,005                   | Algorithm converged. | -0,016  | 0,007 | 0,52          | Algorithm converged. | 0,10 | 2,85 | 0,4553                             | 1,90   | Algorithm converged. | 0,35                 | 10,34 |         |                      |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, Patients (N=730), Oseltamivir (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir), and Relative Risk (Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil). Rows include various respiratory, thoracic, and mediastinal disorders like Bronchospasm, Chronic obstructive pulmonary disease, and Interstitial lung disease.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                              |        | (N=730)  |      |            |     |          |      | Oseltamivir (N=721) |     |            |  |      |                          | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                      |               |       |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |                      |                      |      |       |
|---|------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|----------|------|---------------------|-----|------------|--|------|--------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------|-------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|   |                              |        | Patients |      | with Event |     | Patients |      | with Event          |     | Odds Ratio |  |      | Absolute Risk Difference |                                    |                      | Relative Risk |       |                      | Relative Risk        |                                    |        |        |         |                      |                      |      |       |
|   |                              |        |          |      |            |     |          |      |                     |     |            |  |      |                          |                                    |                      |               |       |                      |                      |                                    |        |        |         |                      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300      | 41,6 | 1                   | 0,3 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                                    |                      |               | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421      | 58,4 | 0                   | 0,0 | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE                                 | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                  | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300      | 41,6 | 0                   | 0,0 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                                    |                      |               | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421      | 58,4 | 0                   | 0,0 | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE                                 | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300      | 41,6 | 0                   | 0,0 | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE                                 | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema          | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421      | 58,4 | 0                   | 0,0 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                                    |                      |               | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration         | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300      | 41,6 | 1                   | 0,3 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                                    |                      |               | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration         | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421      | 58,4 | 0                   | 0,0 | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE                                 | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300      | 41,6 | 1                   | 0,3 | 0,91       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000                              | Algorithm converged. | -0,009        | 0,009 | 0,91                 | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51  | 0,9479 | -       | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421      | 58,4 | 0                   | 0,0 | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE                                 | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300      | 41,6 | 1                   | 0,3 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                                    |                      |               | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421      | 58,4 | 0                   | 0,0 | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE                                 | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/shara/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDI70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_RNDA\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_AAE\_SEAB.xlsx  
 09JUN2020 16:04



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

|   |             | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |       |        |                      |        |       |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
|---|-------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|-------|--------|----------------------|--------|-------|------|------------------------------------|----------------------|-------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |             | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |       |        | Relative Risk        |        |       |      | Relative Risk                      |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      | NE                                 | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   |        |       |      | NE                                 | NE                   | NE    | NE     |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing    | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      | NE                                 | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing    | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   |        |       |      | NE                                 | NE                   | NE    | NE     |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 14,64 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged.               | 0,06                 | 14,51 | 0,9479 | -      | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | Female   | 401 | 54,9       | 2 | 0,5                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 2,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 23,31 | 0,003  | Algorithm converged. | -0,006 | 0,011 | 2,10 | Algorithm converged.               | 0,19                 | 23,07 | 0,5441 |        | 0,48 | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,23  |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |             | Male     | 329 | 45,1       | 3 | 0,9                 | 300 | 41,6       | 4 | 1,3                                | 0,68 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 3,07  | -0,004 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,012 | 0,68 | Algorithm converged.               | 0,15                 | 3,03  | 0,6169 | -      | 1,46 | Algorithm converged. | 0,33                 | 6,48  |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |             | Female   | 401 | 54,9       | 4 | 1,0                 | 421 | 58,4       | 2 | 0,5                                | 2,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,38                     | 11,59 | 0,005  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,017 | 2,10 | Algorithm converged.               | 0,39                 | 11,40 | 0,3901 |        | 0,48 | Algorithm converged. | 0,09                 | 2,59  |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne        | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      | NE                                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne        | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     | NE                   |        |       |      | NE                                 | NE                   | NE    | NE     |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis  | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      | NE                                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                    |               | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |   |                      |        |                      |               |                      |        |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |        |       |
|--|---------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|--------|--|--------|---|----------------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|--------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|-------|
|  |               | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference  |                      |        |                      | Relative Risk |                      |        |        | Relative Risk                      |                      |                      |        |       |
| Disorder                               | Gender        | N        | %   | n          | % | N                   | %   | n          | % | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI | OR  | 95% CI               | OR     | 95% CI               | OR            | 95% CI               | OR     | 95% CI | OR                                 | 95% CI               | OR                   | 95% CI |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | *                    | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | -      | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                    | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                    | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 1,05   | 0,07   | 16,84  | 0,000   | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007                | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07   | 16,73  | 0,9725                             | 0,95                 | Algorithm converged. | 0,06   | 15,18 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | Male     | 329 | 45,1       | 2 | 0,6                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 1,83   | 0,16   | 20,27  | 0,003   | Algorithm converged. | -0,008 | 0,013                | 1,82          | Algorithm converged. | 0,17   | 20,01  | 0,6230                             | 0,55                 | Algorithm converged. | 0,05   | 6,02  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | Female   | 401 | 54,9       | 2 | 0,5                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                    | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 1,05   | 0,07   | 16,84  | 0,000   | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007                | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07   | 16,73  | 0,9725                             | 0,95                 | Algorithm converged. | 0,06   | 15,18 |

\* Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                             |                 | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |      |                          |        |                      |        |                      |      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |                      |                      |       |      |
|---------------------------------|-----------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|------|----------------------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|------|
|                                 |                 | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk        |      |                      |        | Relative Risk                      |         |                      |                      |                      |                      |       |      |
| Surgical and medical procedures | Male            | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     |                                    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |      |
| Surgical and medical procedures | Female          | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |                      |       |      |
| Surgical and medical procedures | Circumcision    | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     |                                    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |      |
| Surgical and medical procedures | Circumcision    | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     |                                    | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Surgical and medical procedures | Sinus operation | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     |                                    | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Surgical and medical procedures | Sinus operation | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |                      |       |      |
| Vascular disorders              |                 | Male     | 329  | 45,1       | 3   | 0,9                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | 2,75   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28 | 26,59                    | 0,006  | Algorithm converged. | -0,006 | 0,018                | 2,74 | Algorithm converged. | 0,29   | 26,16                              | 0,3823  |                      | -                    | 0,37                 | Algorithm converged. | 0,04  | 3,50 |
| Vascular disorders              |                 | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 5   | 1,2                                | 0,21   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,02 | 1,79                     | -0,009 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,002                | 0,21 | Algorithm converged. | 0,02   | 1,79                               | 0,1534  |                      | 4,76                 | Algorithm converged. | 0,56                 | 40,59 |      |
| Vascular disorders              | Hot flush       | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     |                                    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |      |
| Vascular disorders              | Hot flush       | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 2   | 0,5                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |                      |       |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                  |                         |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                |                               |               |                    |                      |                      |       |    |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term   | Level                | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                    | Relative Risk                      |                      |                |                               |               |                    |                      |                      |       |    |
|                                      |                         |                      | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL         | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         |       |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              |               |                    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00           | NE                            | 1,0000        | -                  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 5          | 1,0 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 1,71                               |  |                          |              | 0,41          | 7,20  | 0,004        |              |               |                    |                                    | 0,007                | 0,015          | 1,70                          |               | 0,59               | Algorithm converged. | 0,14                 | 2,44  |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.62338493 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |              |              |               |                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE             | NE                            | NE            |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046234 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               |                    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00           | NE                            | 0,9999        |                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              | NE            | NE  | NE           |              |               |                    |                                    | NE                   | NE             | NE                            |               | NE                 | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 0,51                               |  |                          |              | 0,05          | 5,64  | -0,002       |              |               |                    |                                    | -0,009               | 0,005          | 0,51                          |               | 1,96               | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,51 |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              |               |                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE             | NE                            | NE            |                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046234 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               |                    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00           | NE                            | 0,9999        |                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              | NE            | NE  | NE           |              |               |                    |                                    | NE                   | NE             | NE                            |               | NE                 | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                                      |                         |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |    |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                      |                         |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |    |         |                      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000        | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.084936614 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                  |                              |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |       |                          |                      |        |                      |               |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |                      |      |                      |    |    |    |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|---|-------|--------------------------|----------------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|--------|------------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|----------------------|----|----|----|
| System                               | Disorder                     | Criteria             | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |   |       | Absolute Risk Difference |                      |        |                      | Relative Risk |                      |        |                                    | Relative Risk        |      |                      |      |                      |    |    |    |
|                                      |                              |                      | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | SE                                 | SE  | SE    | SE                       | SE                   | SE     | SE                   | SE            | SE                   | SE     | SE                                 | SE                   |      |                      |      |                      |    |    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9    | *                                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046234 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999,99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |                      |    |    |    |
| Cardiac disorders                    |                              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | -                    | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    |                              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | 3,08                               | 0,32  | 29,69 | 0,004                    | Algorithm converged. | -0,004 | 0,012                | 3,07          | Algorithm converged. | 0,32   | 29,38                              | 0,3312               | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,13                 |    |    |    |
| Cardiac disorders                    |                              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    |                              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9    | *                                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999,99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |                      |    |    |    |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | -                    | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9    | *                                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | >999,99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |                      |    |    |    |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | -                    | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | *                                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE  | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | -                    | NE   | NE                   | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Palpitations      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Palpitations      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Palpitations      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Tachycardia       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Tachycardia       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Tachycardia       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Tachycardia       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders |                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders |                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 5          | 1,0 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 2,57                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders |                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders |                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |                      |       |      |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|-------|----------------------|-------|------|
|                             |                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |       |                      |       |      |
| Age                         | Disorder            | Age Group            | N        | %    | n          | %   | N                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | Lower | Upper   | Lower                    | Upper                | Lower  | Upper | Lower         | Upper                | Lower                | Upper | Lower                              | Upper | Lower                | Upper |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.084936538 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Eye disorders               |                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Eye disorders               |                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14  | 7,28  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,23  | 0,9826                             | 0,98  | Algorithm converged. | 0,14  | 6,92 |
| Eye disorders               |                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |
| Eye disorders               |                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                         |                      | (N=730)  |      |            |      | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |       |       |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-------|-------|
| Eye disorders              | Conjunctivitis allergic | < 18 years           | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |                      |                      |       |       |
|                            |                         |                      | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Conjunctivitis allergic | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2  | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2  | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005  | 0,006 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |       |
| Eye disorders              | Conjunctivitis allergic | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Conjunctivitis allergic | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Eye discharge           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Eye discharge           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2  | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Eye disorders              | Eye discharge           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Eye discharge           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Lacrimation increased   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Lacrimation increased   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0  | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| Eye disorders              | Lacrimation increased   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Lacrimation increased   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders |                         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8  | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8  | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 17,12 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,129  | 0,129 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,07                 | 14,95 | 1,0000                             | -      | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,07  | 14,95 |
| Gastrointestinal disorders |                         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 31         | 6,2  | 511                 | 70,9 | 40         | 7,8  | 0,78                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,48 | 1,27  | -0,016                   | Algorithm converged. | -0,048  | 0,015 | 0,79          | Algorithm converged. | 0,50                 | 1,25  | 0,3126                             | 1,26   | Algorithm converged. | 0,80                 | 1,99  |       |
| Gastrointestinal disorders |                         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 15         | 9,7  | 136                 | 18,9 | 18         | 13,2 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34 | 1,45  | -0,036                   | Algorithm converged. | -0,109  | 0,038 | 0,73          | Algorithm converged. | 0,38                 | 1,39  | 0,3417                             | 1,37   | Algorithm converged. | 0,72                 | 2,61  |       |
| Gastrointestinal disorders |                         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 10         | 18,5 | 53                  | 7,4  | 9          | 17,0 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41 | 3,00  | 0,015                    | Algorithm converged. | -0,129  | 0,160 | 1,09          | Algorithm converged. | 0,48                 | 2,47  | 0,8353                             | 0,92   | Algorithm converged. | 0,41                 | 2,08  |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0  | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046234 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |   |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |       |       |    |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|---|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|-------|-------|----|
|                            |                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |   |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |      |                      |                      |       |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | -                    | NE                   | NE    | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,005 | 0,006 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 2          | 1,5 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12 | 6,30  | -0,002                   | Algorithm converged.  | -0,029 | 0,025 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,13 | 6,14  | 0,8952                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,16                 | 7,98  |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 2          | 3,7 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.0868730446 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | -                    | NE                   | NE    | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 2,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 22,66 | 0,002                    | Algorithm converged.  | -0,005 | 0,009 | 2,04          | Algorithm converged. | 0,19 | 22,47 | 0,5589                             | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,38  |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | -                    | NE                   | NE    | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | -                    | NE                   | NE    | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,005 | 0,006 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 17,12 | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,129 | 0,129 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,07 | 14,95 | 1,0000                             | -    | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,07  | 14,95 |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 13         | 2,6 | 511                 | 70,9 | 16         | 3,1 | 0,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 1,74  | -0,005                   | Algorithm converged.  | -0,026 | 0,015 | 0,83          | Algorithm converged. | 0,40 | 1,71  | 0,6135                             | 1,20 | Algorithm converged. | 0,59                 | 2,48  |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 4          | 2,6 | 136                 | 18,9 | 5          | 3,7 | 0,69                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 2,64  | -0,011                   | Algorithm converged.  | -0,051 | 0,029 | 0,70          | Algorithm converged. | 0,19 | 2,56  | 0,5921                             | 1,42 | Algorithm converged. | 0,39                 | 5,20  |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 2          | 3,7 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 22,74 | 0,018                    | Algorithm converged.  | -0,044 | 0,080 | 1,96          | Algorithm converged. | 0,18 | 21,01 | 0,5771                             | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,45  |       |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |       |    |    |
|----------------------------|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|-------|--------|------------------------------------|----------------------|------|-------|----|----|
|                            |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        | Relative Risk |      |                      |      |       |        | Relative Risk                      |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        |                                    |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 0,51                               | 0,05 | 5,64  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,009 | 0,005         | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,62  | 0,5831 | 1,96                               | Algorithm converged. | 0,18 | 21,51 |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        |                                    |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                                 |                      | (N=730)  |      |            |      | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |       |        |                      |         |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |    |    |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|-------|--------|----------------------|---------|----------------------|--------|------------------------------------|----------------------|------|--------|----|----|
|                            |                                 |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |       |        | Relative Risk        |         |                      |        | Relative Risk                      |                      |      |        |    |    |
| System Organ Class         | Preferred Term                  | Age Group            | n        | %    | n          | %    | n                   | %    | n          | %    | OR                                 | 95% CI   | OR   | 95% CI  | OR                       | 95% CI               | OR    | 95% CI | OR                   | 95% CI  | OR                   | 95% CI | OR                                 | 95% CI               | OR   | 95% CI |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2  | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2  | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0  | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 7          | 1,4  | 511                 | 70,9 | 16         | 3,1  | 0,44                               | 0,18   | 1,08 | -0,017  | Algorithm converged.     | -0,036               | 0,001 | 0,45   | Algorithm converged. | 0,19    | 1,08                 | 0,0729 | 2,24                               | Algorithm converged. | 0,93 | 5,39   |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 7          | 4,5  | 136                 | 18,9 | 12         | 8,8  | 0,49                               | 0,19   | 1,28 | -0,043  | Algorithm converged.     | -0,101               | 0,015 | 0,51   | Algorithm converged. | 0,21    | 1,26                 | 0,1461 | 1,95                               | Algorithm converged. | 0,79 | 4,82   |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 6          | 11,1 | 53                  | 7,4  | 6          | 11,3 | 0,98                               | 0,29   | 3,25 | -0,002  | Algorithm converged.     | -0,122               | 0,117 | 0,98   | Algorithm converged. | 0,34    | 2,85                 | 0,9726 | 1,02                               | Algorithm converged. | 0,35 | 2,96   |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0  | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0  | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |                      |      |        |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |            |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache  | >= 65 to <= 74 years | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      |                      |      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|  |            |                      | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 6          | 1,2 | 511                 | 70,9 | 11         | 2,2 | 0,55                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 1,50                     | -0,010 | Algorithm converged. | -0,025        | 0,006 | 0,56 | Algorithm converged. | 0,21 | 1,50  | 0,2459                             | 1,79 | Algorithm converged. | 0,67 | 4,81 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 2          | 1,5 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12 | 6,30                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,029        | 0,025 | 0,88 | Algorithm converged. | 0,13 | 6,14  | 0,8952                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,16 | 7,98 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions |            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| General disorders and administration site conditions |            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,28                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,008        | 0,008 | 1,02 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,23  | 0,9826                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,14 | 6,92 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions |            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 1,76                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 19,68                    | 0,006  | Algorithm converged. | -0,017        | 0,028 | 1,75 | Algorithm converged. | 0,16 | 19,14 | 0,6446                             | 0,57 | Algorithm converged. | 0,05 | 6,22 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions |            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|------------------------------------|------|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                                    |      | Relative Risk |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |      |
|--|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|------|
|  |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |      |
| General disorders and administration site conditions | Thirst                    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE   |
|  |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
|  |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
|  |                           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE   |
|  |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
|  |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
|  |                           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE   |
|  |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26 | 9,23  | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,011 | 1,53          | Algorithm converged. | 0,26 | 9,14                 | 0,6390                             | 0,65 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,89 |
|  |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
|  |                           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Bile duct stone           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE   |
|  |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
|  |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
|  |                           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholecystitis acute       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

Table with columns for Age, Patients (N=730), Oseltamivir (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include conditions like Hepatobiliary disorders, Immune system disorders, and Hepatic function abnormal across various age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                      |                      | (N=730)  |      |            |      | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|-------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                      |                      | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |      |                      |                      |       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                      |                      |          |      |            |      |                     |      |            |      |                                    |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       |                                    |      |                      |                      |       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0  | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |                      |       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations |                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 3          | 14,3 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8  | 3,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32 | 34,98   | 0,095                    | Algorithm converged. | -0,080 | 0,270 | 3,00          | Algorithm converged. | 0,34                 | 26,56 | 0,3235                             | -    | 0,23                 | Algorithm converged. | 0,04  | 2,95 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations |                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 46         | 9,2  | 511                 | 70,9 | 57         | 11,2 | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54 | 1,22  | -0,020                   | Algorithm converged. | -0,057 | 0,018 | 0,82          | Algorithm converged. | 0,57                 | 1,19  | 0,3054                             | 1,21 | Algorithm converged. | 0,84                 | 1,75  |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations |                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 11         | 7,1  | 136                 | 18,9 | 11         | 8,1  | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36 | 2,07  | -0,010                   | Algorithm converged. | -0,071 | 0,051 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,39                 | 1,96  | 0,7497                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,51                 | 2,55  |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations |                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 2          | 3,7  | 53                  | 7,4  | 5          | 9,4  | 0,37                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 1,99  | -0,057                   | Algorithm converged. | -0,151 | 0,036 | 0,39          | Algorithm converged. | 0,08                 | 1,94  | 0,2507                             | 2,55 | Algorithm converged. | 0,52                 | 12,56 |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4  | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4  | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,28  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,23  | 0,9826                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,92  |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0  | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143349 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 16         | 3,2  | 511                 | 70,9 | 21         | 4,1  | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,40 | 1,50  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,032 | 0,014 | 0,78          | Algorithm converged. | 0,41                 | 1,47  | 0,4426                             | 1,28 | Algorithm converged. | 0,68                 | 2,43  |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 4          | 2,6  | 136                 | 18,9 | 8          | 5,9  | 0,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12 | 1,44  | -0,033                   | Algorithm converged. | -0,080 | 0,014 | 0,44          | Algorithm converged. | 0,14                 | 1,42  | 0,1704                             | 2,28 | Algorithm converged. | 0,70                 | 7,40  |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0  | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9  | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |                      |       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0  | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0  | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                          |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |            |      |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |   |       |                      |               |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |      |                      |      |      |    |         |                      |      |    |    |    |    |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------------|------|------------|------------------------------------|--|--------------------------|---|-------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|------|----------------------|------|------|----|---------|----------------------|------|----|----|----|----|
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial     | >= 18 to <= 64 years | Patients |      | with Event |     | Patients            | with Event |      | Odds Ratio |                                    |  | Absolute Risk Difference |   |       |                      | Relative Risk |       |      |                      | Relative Risk                      |       |        |      |                      |      |      |    |         |                      |      |    |    |    |    |
|                             |                          |                      | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 |                     | 511        | 70,9 | 0          | 0,0                                | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   |      |    |         |                      |      |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4        | 0    | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations | Candida infection        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Candida infection        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Candida infection        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 1    | 0,7        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799677 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations | Candida infection        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 1    | 4,8        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00  | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Conjunctivitis           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1    | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9       | 1    | 0,2        | 2,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19                     | 22,66   | 0,002 | Algorithm converged. | -0,005        | 0,009 | 2,04 | Algorithm converged. | 0,19                               | 22,47 | 0,5589 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,38 |    |         |                      |      |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0    | 0,0        | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                 |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |       |       |       |                          |       |       |       |               |       |       |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |       |       |
|-----------------------------|-----------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|-------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|------------------------------------|-------|-------|-------|
|                             |                 |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |       |       |       | Absolute Risk Difference |       |       |       | Relative Risk |       |       |       | Relative Risk                      |       |       |       |
| Event                       | Subgroup        | Age                  | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper | Lower | Upper | Lower                    | Upper | Lower | Upper | Lower         | Upper | Lower | Upper | Lower                              | Upper | Lower | Upper |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9    | *                                  |       |       |       |                          |       |       |       |               |       |       |       |                                    |       |       |       |
| Infections and infestations | HIV infection   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | HIV infection   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | 1,02                               |       | 0,06  | 16,38 | 0,000                    |       |       |       |               |       |       |       |                                    |       |       |       |
| Infections and infestations | HIV infection   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | HIV infection   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis B     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis B     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis B     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | *                                  |       |       |       |                          |       |       |       |               |       |       |       |                                    |       |       |       |
| Infections and infestations | Hepatitis B     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis C     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis C     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | *                                  |       |       |       |                          |       |       |       |               |       |       |       |                                    |       |       |       |
| Infections and infestations | Hepatitis C     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis C     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Herpes simplex  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Herpes simplex  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | *                                  |       |       |       |                          |       |       |       |               |       |       |       |                                    |       |       |       |
| Infections and infestations | Herpes simplex  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Herpes simplex  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Laryngitis      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Laryngitis      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | *                                  |       |       |       |                          |       |       |       |               |       |       |       |                                    |       |       |       |
| Infections and infestations | Laryngitis      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Laryngitis      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 |       | NE    | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE    | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                                   |                      | (N=730)  |            |   |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |   |      |               |       |      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |   |         |    |                      |      |       |        |    |         |    |                      |      |       |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|------------|---|-----|---------------------|------------|---|-----|------------------------------------|--|--|--------------------------|---|------|---------------|-------|------|----------------------|--------|------------------------------------|--------|---|---------|----|----------------------|------|-------|--------|----|---------|----|----------------------|------|-------|
|                             |                                   |                      | Patients | with Event |   |     | Patients            | with Event |   |     | Odds Ratio                         |  |  | Absolute Risk Difference |   |      | Relative Risk |       |      |                      |        | Relative Risk                      |        |   |         |    |                      |      |       |        |    |         |    |                      |      |       |
| infections and infestations | Lower respiratory tract infection | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |   |      |               |       |      |                      |        |                                    |        | - | NE      |    | NE                   |      | NE    |        | NE |         | NE |                      |      |       |
| infections and infestations | Lower respiratory tract infection | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | *                                  |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |               |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 |   | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 |       | NE     |    |         |    |                      |      |       |
| infections and infestations | Lower respiratory tract infection | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE    |      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     |   | NE      |    | NE                   |      | NE    |        | NE |         | NE |                      |      |       |
| infections and infestations | Lower respiratory tract infection | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE    |      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     |   | NE      |    | NE                   |      | NE    |        | NE |         | NE |                      |      |       |
| infections and infestations | Nasopharyngitis                   | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE    |      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     |   | -       | NE |                      | NE   |       | NE     |    | NE      |    | NE                   |      |       |
| infections and infestations | Nasopharyngitis                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 3 | 0,6 | 511                 | 70,9       | 3 | 0,6 | 1,02                               |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.       | 0,21 | 5,09          | 0,000 |      | Algorithm converged. | -0,009 | 0,010                              | 1,02   |   |         |    | Algorithm converged. | 0,21 | 5,04  | 0,9787 |    | 0,98    |    | Algorithm converged. | 0,20 | 4,82  |
| infections and infestations | Nasopharyngitis                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 1 | 0,6 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | *                                  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected.  |      |               |       |      |                      |        |                                    |        |   |         |    | Algorithm converged. | NE   |       | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| infections and infestations | Nasopharyngitis                   | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 1 | 1,9 | *                                  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected.  |      |               |       |      |                      |        |                                    |        |   |         |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 |    | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| infections and infestations | Oral candidiasis                  | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE    |      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     |   | -       | NE |                      | NE   |       | NE     |    | NE      |    | NE                   |      |       |
| infections and infestations | Oral candidiasis                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1 | 0,2 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | 1,02                               |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.       | 0,06 | 16,38         | 0,000 |      | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006                              | 1,02   |   |         |    | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877 |    | 0,98    |    | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |
| infections and infestations | Oral candidiasis                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 1 | 0,6 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | *                                  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected.  |      |               |       |      |                      |        |                                    |        |   |         |    | Algorithm converged. | NE   |       | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| infections and infestations | Oral candidiasis                  | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE    |      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     |   | NE      |    | NE                   |      | NE    |        | NE |         | NE |                      | NE   |       |
| infections and infestations | Oral herpes                       | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE    |      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     |   | -       | NE |                      | NE   |       | NE     |    | NE      |    | NE                   |      | NE    |
| infections and infestations | Oral herpes                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1 | 0,2 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | 1,02                               |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.       | 0,06 | 16,38         | 0,000 |      | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006                              | 1,02   |   |         |    | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877 |    | 0,98    |    | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |
| infections and infestations | Oral herpes                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 1 | 0,6 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | *                                  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected.  |      |               |       |      |                      |        |                                    |        |   |         |    | Algorithm converged. | NE   |       | NE     |    | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| infections and infestations | Oral herpes                       | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE    |      | NE                   | NE     | NE                                 | NE     |   | NE      |    | NE                   |      | NE    |        | NE |         | NE |                      | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |        |                      |               |       |        |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|---------------|-------|--------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|
|                             |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      | Relative Risk |       |        |                      |                      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |       |    |    |    |
| Infections and infestations | Otitis externa            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis externa            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis externa            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis externa            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 5          | 1,0 | 0,41                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08 | 2,10  | -0,006 | Algorithm converged. | -0,016        | 0,004 | 0,41   | Algorithm converged. | 0,08                 | 2,10  | 0,2836                             | 2,45 | Algorithm converged. | 0,48 | 12,55 |    |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 14,15   | -0,001 | Algorithm converged. | -0,020        | 0,018 | 0,88   | Algorithm converged. | 0,06                 | 13,89 | 0,9261                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,07 | 18,05 |    |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143301 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 0,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 3,27  | -0,004 | Algorithm converged. | -0,012        | 0,004 | 0,34   | Algorithm converged. | 0,04                 | 3,26  | 0,3503                             | 2,94 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,13 |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |       |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,006 | 1,02   | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |   |               |       |      |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |  |  |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|---|---------------|-------|------|----------------------|------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|--|--|
|                             |                                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |   | Relative Risk |       |      |                      |      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |       |    |    |  |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 5          | 1,0 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 2,57                     | -0,004 | Algorithm converged.  | -0,015        | 0,007 | 0,61 | Algorithm converged. | 0,15 | 2,55  | 0,5015                             | 1,63 | Algorithm converged. | 0,39 | 6,79  |    |    |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 14,15                    | -0,001 | Algorithm converged.  | -0,020        | 0,018 | 0,88 | Algorithm converged. | 0,06 | 13,89 | 0,9261                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,07 | 18,05 |    |    |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 2          | 3,8 | 0,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,47                     | -0,019 | Algorithm converged.  | -0,082        | 0,043 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,25  | 0,5561                             | 2,04 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,81 |    |    |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |    |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |       |      | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |    |  |  |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |    |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Septic shock                          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Septic shock                          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |
| Infections and infestations | Septic shock                          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Age, Patients (N=730), Oseltamivir (N=721), Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir (Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk), and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil (Relative Risk). Rows include various infection types like Septic shock, Sinobronchitis, Sinusitis, and Staphylococcal infection across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

Table with columns: Age, Patients (N=730), Oseltamivir (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various infection types like Staphylococcal infection, Upper respiratory tract infection, and Urinary tract infection across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Age, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various infection types like Vaginal infection, Vulval abscess, and Vulvovaginal mycotic infection across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                                  |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                                  |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |                      |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|  |                                      |                      | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|--------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|  |                                      |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 |                                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 |                                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 17         | 3,4 | 511                 | 70,9 | 28         | 5,5 | 0,61                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 |                                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 3          | 2,2 | 0,58                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 |                                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 3          | 5,6 | 53                  | 7,4  | 2          | 3,8 | 1,50                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 6          | 1,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 3,09                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | 0,98                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age            |                                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                      |        |                      |      |                      |        |         |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |      |
|----------------|--------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|----------------------|--------|----------------------|------|----------------------|--------|---------|---------|------------------------------------|----------------------|------|------|
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | < 18 years           | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference  |                      |        | Relative Risk        |      |                      |        |         |         | Relative Risk                      |                      |      |      |
|                |                                      |                      | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 3,08                               | 0,32   | 29,69 | 0,004   | Algorithm converged. | -0,004 | 0,012                | 3,07 | Algorithm converged. | 0,32   | 29,38   | 0,3312  | 0,33                               | Algorithm converged. | 0,03 | 3,13 |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | *                    | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                    | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                    | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   |      |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood calcium decreased              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood calcium decreased              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                    | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   |      |
| Investigations | Blood calcium decreased              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood calcium decreased              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood calcium increased              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood calcium increased              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                    | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   |      |
| Investigations | Blood calcium increased              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood calcium increased              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood chloride decreased             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood chloride decreased             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |
| Investigations | Blood chloride decreased             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE      | NE      | NE                                 | NE                   | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age            |                                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |      |    |        |    |         |                      |                      |    |      |    |    |
|----------------|-----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|------|----------------------|------------------------------------|----|------|----|--------|----|---------|----------------------|----------------------|----|------|----|----|
|                |                                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |      |                      | Relative Risk                      |    |      |    |        |    |         |                      |                      |    |      |    |    |
| Investigations | Blood chloride decreased          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |    |               |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |    | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. |    | NE   | NE | NE |
| Investigations | Blood potassium increased         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   |    |    |
| Investigations | Blood potassium increased         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                    |    | 0,00 | NE | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. |                      |    | 0,00 | NE |    |
| Investigations | Blood potassium increased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE |      |    |    |
| Investigations | Blood potassium increased         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046206 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                    |    | 0,00 | NE | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. |                      |    | 0,00 | NE |    |
| Investigations | Blood pressure increased          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE |      |    |    |
| Investigations | Blood pressure increased          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE |      |    |    |
| Investigations | Blood pressure increased          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   |    |    |
| Investigations | Blood pressure increased          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |    |               |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |    | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. |    | NE   | NE | NE |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   |    |    |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                    |    | 0,00 | NE | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. |                      |    | 0,00 | NE |    |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   |    |    |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   |    |    |
| Investigations | Blood uric acid increased         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   |    |    |
| Investigations | Blood uric acid increased         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |    | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. |    | NE   | NE | NE |
| Investigations | Blood uric acid increased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age            |                                      | (N=730)              |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |   |                      |                      |       |      |                      |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |      |    |    |    |
|----------------|--------------------------------------|----------------------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|---|----------------------|----------------------|-------|------|----------------------|---------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|------|----|----|----|
|                |                                      | Patients             |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |   |                      | Relative Risk        |       |      |                      |         |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |      |    |    |    |
| Investigations | Blood uric acid increased            | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present                  | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present                  | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 1 | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |      |      |    |    |    |
| Investigations | Blood urine present                  | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 1 | 0,7                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |      |      |    |    |    |
| Investigations | Blood urine present                  | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | C-reactive protein increased         | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 2 | 0,4                 | 511 | 70,9       | 3 | 0,6                                | 0,68 | 0,11   | 4,09                     | -0,002  | Algorithm converged. | -0,011               | 0,007 | 0,68 | Algorithm converged. | 0,11    | 4,06                 | 0,6735                             | 1,47 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,75 |    |    |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 1 | 0,6                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 1 | 0,6                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 3 | 0,6                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |      |      |    |    |    |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: Any AEs  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age            |                                     | N=730                |          |      |            | Oseltamivir (N=721) |          |      |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |            |  |      |                          |        |                      |   |       |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |         |         |                      |                      |      |       |       |      |       |    |
|----------------|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|---------------------|----------|------|------------|------------------------------------|------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|-------|------|------------------------------------|---------------|---------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|-------|------|-------|----|
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | < 18 years           | Patients |      | with Event |                     | Patients |      | with Event |                                    | Odds Ratio |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |       |      |                                    | Relative Risk |         |         |                      |                      |      |       |       |      |       |    |
|                |                                     |                      |          |      |            |                     |          |      |            |                                    |            |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                                    |               |         |         |                      |                      |      |       |       |      |       |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                 | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 4          | 0,8                 | 511      | 70,9 | 3          | 0,6                                | 1,37       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30 | 6,13                     | 0,002  | Algorithm converged. | -0,008  | 0,012 | 1,36 | Algorithm converged.               | 0,31          | 6,06    | 0,6843  | 0,73                 | Algorithm converged. | 0,17 | 3,26  | 28,13 | 0,31 | 28,13 |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0                 | 136      | 18,9 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9                 | 53       | 7,4  | 0          | 0,0                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                 | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2                 | 511      | 70,9 | 3          | 0,6                                | 0,34       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 3,27                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,004 | 0,34 | Algorithm converged.               | 0,04          | 3,26    | 0,3503  | 2,94                 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,13 | 28,13 | 0,31 | 28,13 |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0                 | 136      | 18,9 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0                 | 53       | 7,4  | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                 | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2                 | 511      | 70,9 | 0          | 0,0                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0                 | 136      | 18,9 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0                 | 53       | 7,4  | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Liver function test abnormal        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                 | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Liver function test abnormal        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0                 | 511      | 70,9 | 1          | 0,2                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     | 0,00  | 0,00 | NE                                 | 0,9999        | >999.99 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | NE    | NE    | NE   |       |    |
| Investigations | Liver function test abnormal        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0                 | 136      | 18,9 | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Liver function test abnormal        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0                 | 53       | 7,4  | 0          | 0,0                                | NE         | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE    | NE   | NE    |    |
| Investigations | Liver function test increased       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0                 | 21       | 2,9  | 1          | 4,8                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00  | 0,00 | NE                                 | 1,0000        | >999.99 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | NE    | NE    | NE   |       |    |
| Investigations | Liver function test increased       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2                 | 511      | 70,9 | 3          | 0,6                                | 0,34       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 3,27                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,004 | 0,34 | Algorithm converged.               | 0,04          | 3,26    | 0,3503  | 2,94                 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,13 | 28,13 | 0,31 | 28,13 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.  
Program: root/clinical\_studies/RO7191696/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_snda\_data/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_AAZ\_SEAB.xls  
05JUL2020 16:04





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age            |                                  |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |            |    |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |       |                      |               |       |        |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |
|----------------|----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------------|----|------------|------------------------------------|--|------|---|-------|----------------------|---------------|-------|--------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|
| Investigations | Platelet count decreased         | < 18 years           | Patients |      | with Event |     | Patients            | with Event |    | Odds Ratio | Absolute Risk Difference           |  |      |   |       |                      | Relative Risk |       |        |                      |                      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |       |
|                |                                  |                      | NE       | NE   | NE         | NE  |                     | NE         | NE |            | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   |                      |      |       |
| Investigations | Platelet count decreased         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 2  | 0,4        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |       |
| Investigations | Platelet count decreased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Platelet count decreased         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1  | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |       |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Transaminases increased          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Transaminases increased          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0  | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |       |
| Investigations | Transaminases increased          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Transaminases increased          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Weight increased                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Weight increased                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0  | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |       |
| Investigations | Weight increased                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Weight increased                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | White blood cell count decreased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | White blood cell count decreased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 1  | 0,2        | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,005        | 0,006 | 1,02   | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |
| Investigations | White blood cell count decreased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 1  | 0,7        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |       |
| Investigations | White blood cell count decreased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0  | 0,0        | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    |                                    |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: Any AEs  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                | (N=730)                              |                      |            |      | Oseltamivir (N=721) |     |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |   |  |                          |        |                      |                      |   |       |                      |                      |               |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |       |  |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|------|---------------------|-----|------------|------|------------------------------------|------|---|--|--------------------------|--------|----------------------|----------------------|---|-------|----------------------|----------------------|---------------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|-------|-------|--|
|                                    | Patients                             |                      | with Event |      | Patients            |     | with Event |      | Odds Ratio                         |      |   |  | Absolute Risk Difference |        |                      |                      | Relative Risk   |       |                      |                      | Relative Risk |        |         |                      |                                    |       |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | < 18 years                           | 21                   | 2,9        | 0    | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0    | 0,0                                | NE   | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | -      | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | >= 18 to <= 64 years                 | 500                  | 68,5       | 5    | 1,0                 | 511 | 70,9       | 6    | 1,2                                | 0,85 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,26   | 2,80                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,015               | 0,011   | 0,85  | Algorithm converged. | 0,26                 | 2,77          | 0,7898 | 1,17    | Algorithm converged. | 0,36                               | 3,82  |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | >= 65 to <= 74 years                 | 155                  | 21,2       | 1    | 0,6                 | 136 | 18,9       | 1    | 0,7                                | 0,88 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05   | 14,15                    | -0,001 | Algorithm converged. | -0,020               | 0,018   | 0,88  | Algorithm converged. | 0,06                 | 13,89         | 0,9261 | 1,14    | Algorithm converged. | 0,07                               | 18,05 |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | >= 75 years                          | 54                   | 7,4        | 2    | 3,7                 | 53  | 7,4        | 1    | 1,9                                | 2,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18   | 22,74                    | 0,018  | Algorithm converged. | -0,044               | 0,080   | 1,96  | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,01         | 0,5771 | 0,51    | Algorithm converged. | 0,05                               | 5,45  |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21         | 2,9  | 0                                  | 0,0  | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | -      | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 3                   | 0,6 | 511        | 70,9 | 1                                  | 0,2  | 3,08  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 29,69  | 0,004                | Algorithm converged. | -0,004  | 0,012 | 3,07                 | Algorithm converged. | 0,32          | 29,38  | 0,3312  | 0,33                 | Algorithm converged.               | 0,03  | 3,13  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136        | 18,9 | 1                                  | 0,7  | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |                      | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | >= 75 years          | 54         | 7,4  | 1                   | 1,9 | 53         | 7,4  | 0                                  | 0,0  | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |                      | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                                 | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21         | 2,9  | 0                                  | 0,0  | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | -      | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 1                   | 0,2 | 511        | 70,9 | 1                                  | 0,2  | 1,02  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,38  | 0,000                | Algorithm converged. | -0,005  | 0,006 | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,06          | 16,29  | 0,9877  | 0,98                 | Algorithm converged.               | 0,06  | 15,60 |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136        | 18,9 | 0                                  | 0,0  | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | >= 75 years          | 54         | 7,4  | 0                   | 0,0 | 53         | 7,4  | 0                                  | 0,0  | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0                   | 0,0 | 21         | 2,9  | 0                                  | 0,0  | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | -      | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 0                   | 0,0 | 511        | 70,9 | 1                                  | 0,2  | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |                      | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    |       |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0                   | 0,0 | 136        | 18,9 | 0                                  | 0,0  | NE  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |       |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                |                                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |    |      |                      |               |    |        |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----|------|----------------------|---------------|----|--------|---------|------------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                    |                                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |    |      |                      | Relative Risk |    |        |         | Relative Risk                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia                        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia                        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |                          |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia                        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia                        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypochloreaemia                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypochloreaemia                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   | (N=730)         |                      |            |     | Oseltamivir (N=721) |   |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |     |      |                          |       |        |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-----------------|----------------------|------------|-----|---------------------|---|------------|-----|------------------------------------|---|-----|------|--------------------------|-------|--------|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   | Patients        |                      | with Event |     | Patients            |   | with Event |     | Odds Ratio                         |   |     |      | Absolute Risk Difference |       |        |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloreaemia | >= 65 to <= 74 years |            | 155 | 21,2                | 0 | 0,0        | 136 | 18,9                               | 0 | 0,0 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloreaemia | >= 75 years          |            | 54  | 7,4                 | 0 | 0,0        | 53  | 7,4                                | 1 | 1,9 | *    |                          |       |        |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia   | < 18 years           |            | 21  | 2,9                 | 0 | 0,0        | 21  | 2,9                                | 0 | 0,0 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia   | >= 18 to <= 64 years |            | 500 | 68,5                | 0 | 0,0        | 511 | 70,9                               | 0 | 0,0 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia   | >= 65 to <= 74 years |            | 155 | 21,2                | 0 | 0,0        | 136 | 18,9                               | 0 | 0,0 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia   | >= 75 years          |            | 54  | 7,4                 | 1 | 1,9        | 53  | 7,4                                | 0 | 0,0 | *    |                          |       |        |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                 | < 18 years           |            | 21  | 2,9                 | 0 | 0,0        | 21  | 2,9                                | 0 | 0,0 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                 | >= 18 to <= 64 years |            | 500 | 68,5                | 6 | 1,2        | 511 | 70,9                               | 5 | 1,0 | 1,23 | 0,37                     | 4,05  | 0,002  |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                 | >= 65 to <= 74 years |            | 155 | 21,2                | 1 | 0,6        | 136 | 18,9                               | 1 | 0,7 | 0,88 | 0,05                     | 14,15 | -0,001 |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                 | >= 75 years          |            | 54  | 7,4                 | 0 | 0,0        | 53  | 7,4                                | 1 | 1,9 | *    |                          |       |        |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia      | < 18 years           |            | 21  | 2,9                 | 0 | 0,0        | 21  | 2,9                                | 0 | 0,0 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia      | >= 18 to <= 64 years |            | 500 | 68,5                | 0 | 0,0        | 511 | 70,9                               | 1 | 0,2 | *    |                          |       |        |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/shere/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_AAE\_SEAB.xls  
 09JUL2020 16:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|   |                           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |        |       |                      |                      |      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|--------|-------|----------------------|----------------------|------|-------|--------|------------------------------------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |        |       |                      | Relative Risk        |      |       |        | Relative Risk                      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 4          | 0,8 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 2,05                               | 0,37   | 11,26 | 0,004   | Algorithm converged.     | -0,005 | 0,014 | 2,04                 | Algorithm converged. | 0,38 | 11,11 | 0,4078 | 0,49                               | Algorithm converged. | 0,09 | 2,66 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | *                        |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                        |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                        |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|   |                           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |                      |       |               |                      |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|----------------------|-------|---------------|----------------------|---------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |                      |       | Relative Risk |                      |         |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE            | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders                        |                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143349 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                        | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        |                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 7          | 1,4 | 511                 | 70,9 | 9          | 1,8 | 0,79                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 2,14  | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,019               | 0,012 | 0,79          | Algorithm converged. | 0,30    | 2,12                 | 0,6462                             | 1,26 | Algorithm converged. | 0,47 | 3,35  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 3          | 2,2 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 3,52  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,040               | 0,021 | 0,58          | Algorithm converged. | 0,10    | 3,45                 | 0,5536                             | 1,71 | Algorithm converged. | 0,29 | 10,08 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 3          | 5,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.6484080485 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE            | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE            | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                          |                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |    |                          |    |    |    |               |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|--------------------------|---------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|------------------------------------|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                          |                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |                                    |    | Relative Risk |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders | Arachnoid cyst      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |  |
| Nervous system disorders | Arachnoid cyst      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |  |
| Nervous system disorders | Cerebral infarction | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |  |
| Nervous system disorders | Cerebral infarction | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |  |
| Nervous system disorders | Cerebral infarction | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |
| Nervous system disorders | Cerebral infarction | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                    |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders | Dizziness           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |
| Nervous system disorders | Dizziness           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 4          | 0,8 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 1,37                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                    |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders | Dizziness           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 3          | 2,2 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                    |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders | Dizziness           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                    |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                    |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Nervous system disorders | Dysgeusia           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Nervous system disorders | Dysgeusia           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 2,05                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |                                    |    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                          |            |                      | (N=730)  |            |   |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------|------------|----------------------|----------|------------|---|-----|---------------------|------------|---|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                          |            |                      | Patients | with Event |   |     | Patients            | with Event |   |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders | Syncope    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1 | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders | Syncope    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Syncope    | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Tremor     | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Tremor     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Tremor     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Tremor     | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 1 | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders    |            | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders    |            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 2 | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders    |            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 1 | 0,6 | 136                 | 18,9       | 1 | 0,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 14,15   | -0,001                   | Algorithm converged. | -0,020 | 0,018 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,06                 | 13,89 | 0,9261                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,07 | 18,05 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders    |            | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 1 | 0,6 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders    | Depression | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders    | Depression | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders    | Depression | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders    | Depression | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                        |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|-------|--------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | < 18 years           | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        | Relative Risk |      |                      |      |       |        | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                        |                      | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |                        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders |                        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               | 0,14 | 7,28  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,23  | 0,9826 |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders |                        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders |                        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | 0,98                               | 0,06 | 16,10 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,052 | 0,051         | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,29 | 0,9894 |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |      |       |                          |                      |        |               |      |                      |      |       |        |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|  |                        |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |   |      |                      |               |    |        |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|---|------|----------------------|---------------|----|--------|---------|------------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                        |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |   |      |                      | Relative Risk |    |        |         | Relative Risk                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Renal and urinary disorders              | Dysuria                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Dysuria                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Dysuria                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Dysuria                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders |                        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Reproductive system and breast disorders |                        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |      |       |                          |        |       |      |                      |      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|------|------|-------|--------------------------|--------|-------|------|----------------------|------|------|--------|------------------------------------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |      |      |       | Absolute Risk Difference |        |       |      | Relative Risk        |      |      |        | Relative Risk                      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Reproductive system and breast disorders        |                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders        |                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |      |      |       |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                    |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 2          | 9,5 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  |      |      |       |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                    |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 13         | 2,6 | 511                 | 70,9 | 10         | 2,0 | 1,34                               | 0,58 | 3,08 | 0,006 | Algorithm converged.     | -0,012 | 0,025 | 1,33 | Algorithm converged. | 0,59 | 3,00 | 0,4945 | 0,75                               | Algorithm converged. | 0,33 | 1,70 |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 3          | 1,9 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  |      |      |       |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                    |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 2          | 3,8 | *                                  |      |      |       |                          |        |       |      |                      |      |      |        |                                    |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |      |   |       |                      |    |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |      |                      |    |        |         |                      |       |        |      |                      |    |    |    |      |       |
|---|---------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|------|---|-------|----------------------|----|------|----------------------|------------------------------------|-------|------|----------------------|----|--------|---------|----------------------|-------|--------|------|----------------------|----|----|----|------|-------|
|   |                                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |      |   |       | Relative Risk        |    |      |                      | Relative Risk                      |       |      |                      |    |        |         |                      |       |        |      |                      |    |    |    |      |       |
|   |                                       |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |    |                          |      |   |       |                      |    |      |                      |                                    |       |      |                      |    |        |         |                      |       |        |      |                      |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                      |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                    |       |      | 0,00                 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. |       |        |      | 0,00                 | NE |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 4          | 0,8 | 511                 | 70,9 | 4          | 0,8 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,25 | 4,11  | 0,000 | Algorithm converged. |    |      |                      | -0,011                             | 0,011 | 1,02 | Algorithm converged. |    |        |         | 0,26                 | 4,06  | 0,9754 | 0,98 | Algorithm converged. |    |    |    | 0,25 | 3,89  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409832 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |       |      | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE | NE |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   |    |    |    |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,06 | 16,38   | 0,000 | Algorithm converged. |    |      |                      | -0,005                             | 0,006 | 1,02 | Algorithm converged. |    |        |         | 0,06                 | 16,29 | 0,9877 | 0,98 | Algorithm converged. |    |    |    | 0,06 | 15,60 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |       |      | NE                   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE | NE | NE |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                       | (N=730)              |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |       |                      |        |               |        |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------------------|----------------------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|-------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                                       | Patients             |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      |        | Relative Risk |        |                      |                      | Relative Risk                      |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 1 | 0,2                 | 511 | 70,9       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                             | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                             | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 2 | 0,4                 | 511 | 70,9       | 1 | 0,2                                | 2,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 22,66   | 0,002 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,009         | 2,04   | Algorithm converged. | 0,19                 | 22,47                              | 0,5589 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,38 | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                             | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                             | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 1 | 1,9                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10,286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort                      | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|---|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----|--|--|
|   |                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |                      | Relative Risk                      |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143397 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|   |                              |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|---|------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|--|--|--|
|   |                              |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668142254 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   | (N=730)     |                      |     |      | Oseltamivir (N=721) |            |     |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |     |      |  |                          |      |        |                      |   |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------|----------------------|-----|------|---------------------|------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|--|--------------------------|------|--------|----------------------|---|-------|------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   | Patients    | with Event           |     |      | Patients            | with Event |     |      | Odds Ratio                         |     |      |  | Absolute Risk Difference |      |        |                      | Relative Risk   |       |      |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing    | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing    | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 0                   | 0,0        | 511 | 70,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing    | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 1                   | 0,6        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |       |      |                      |                                    | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing    | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 3                   | 0,6        | 511 | 70,9 | 2                                  | 0,4 | 1,54 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 9,23 | 0,002  | Algorithm converged. | -0,007  | 0,011 | 1,53 | Algorithm converged. | 0,26                               | 9,14 | 0,6390               | 0,65 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,89 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |             | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |             | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 3                   | 0,6        | 511 | 70,9 | 4                                  | 0,8 | 0,77 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 3,44 | -0,002 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,008 | 0,77 | Algorithm converged. | 0,17                               | 3,41 | 0,7268               | 1,30 | Algorithm converged. | 0,29 | 5,80 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |             | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 3                   | 1,9        | 136 | 18,9 | 2                                  | 1,5 | 1,32 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22                     | 8,03 | 0,005  | Algorithm converged. | -0,025  | 0,034 | 1,32 | Algorithm converged. | 0,22                               | 7,76 | 0,7616               | 0,76 | Algorithm converged. | 0,13 | 4,48 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |             | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 1                   | 1,9        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |       |      |                      |                                    | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne        | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  |                          |      |        | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                    |               |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |        |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|--|---------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|--------|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|--|--|--|
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne          | >= 18 to <= 64 years | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |        | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |  |  |  |
|  |               |                      | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD | 95% CI  | RR                       | 95% CI               | RR   | 95% CI | RR            | 95% CI  |                      |      |                                    |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                    |                 |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |       |                          |                      |        |       |               |                      |       |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |                      |       |       |  |
|--|-----------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|-------|-------|------------------------------------|-------|----------------------|-------|-------|--|
|  |                 |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |       |       | Relative Risk                      |       |                      |       |       |  |
| AE                                     | Subgroup        | Age                  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | Lower | Upper | Lower                    | Upper                | Lower  | Upper | Lower         | Upper                | Lower | Upper | Lower                              | Upper | Lower                | Upper |       |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |                      |        |       |               |                      |       |       |                                    |       |                      |       |       |  |
|  | Urticaria       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
|  |                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |                      |        |       |               |                      |       |       |                                    |       |                      |       |       |  |
|  |                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |                      |        |       |               |                      |       |       |                                    |       |                      |       |       |  |
|  |                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
| Surgical and medical procedures        | Urticaria       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
|  |                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06  | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06  | 16,29 | 0,9877                             | 0,98  | Algorithm converged. | 0,06  | 15,60 |  |
|  |                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
|  |                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
|  | Circumcision    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
| Surgical and medical procedures        | Circumcision    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |                      |        |       |               |                      |       |       |                                    |       |                      |       |       |  |
|  |                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    |       |  |
|  |                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    |       |  |
| Surgical and medical procedures        | Sinus operation | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
|  |                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |                      |        |       |               |                      |       |       |                                    |       |                      |       |       |  |
|  |                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    | NE    |  |
| Surgical and medical procedures        | Sinus operation | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE                   | NE    |       |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                    |                          |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |    |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |
|--------------------|--------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|----------------------|----|----|----|----|
|                    |                          |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |    |                      | Relative Risk                      |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143349 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | NE | Algorithm converged. |                                    |    |    | -  | NE | Algorithm converged. |    |    |    |    |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE |    |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term   | Level | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |                    |   |               |               |                    |                      |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                    |                      |              |       |
|--------------------------------------|-------------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|--------------------|---|---------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|
|                                      |                         |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |                    |   | Relative Risk |               |                    |                      |              |                | Relative Risk                      |               |                    |                      |              |       |
|                                      |                         |       | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
|                                      |                         |       |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |              |                          |                    |   |               |               |                    |                      |              |                |                                    |               |                    |                      |              |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | <= 14 | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 5          | 1,5 | 0,40                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08         | 2,06                     | -0,009             | Algorithm converged.  | -0,025        | 0,007         | 0,40               | Algorithm converged. | 0,08         | 2,05           | 0,2729                             | -             | 2,49               | Algorithm converged. | 0,49         | 12,76 |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 15 | 399      | 54,7 | 5          | 1,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE             | NE                                 |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 3          | 0,9 | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03         | 3,21                     | -0,006             | Algorithm converged.  | -0,018        | 0,006         | 0,33               | Algorithm converged. | 0,03         | 3,20           | 0,3416                             | -             | 2,99               | Algorithm converged. | 0,31         | 28,61 |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE             | NE                                 |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE             | NE                                 | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE             |                                    | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE             | 0,9999                             | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 15 | 399      | 54,7 | 3          | 0,8 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE             | NE                                 |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE                 | NE  | NE            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE             |                                    | NE            | NE                 | NE                   | NE           |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE             | NE                                 |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE             | 0,9999                             | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                                      |                                    | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |               |                      |        |       |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |                      |                      |      |       |    |    |  |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|--|------|------|---------------|----------------------|--------|-------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|----|----|--|
|                                      |                                    | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |  |      |      | Relative Risk |                      |        |       | Relative Risk        |                      |                                    |        |        |         |                      |                      |      |       |    |    |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis >= 15               | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |
| Cardiac disorders                    | <= 14                              | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 2 | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |    |  |
| Cardiac disorders                    | >= 15                              | 399      | 54,7       | 3        | 0,8        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |                      |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |    |    |  |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure <= 14              | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |    |  |
| Cardiac disorders                    | Cardiac failure >= 15              | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy <= 14 | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy >= 15 | 399      | 54,7       | 1        | 0,3        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |                      |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |    |    |  |
| Cardiac disorders                    | Palpitations <= 14                 | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Palpitations >= 15                 | 399      | 54,7       | 1        | 0,3        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |                      |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |    |    |  |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia <= 14            | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | -      | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |    |  |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia >= 15            | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Tachycardia <= 14                  | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |  |
| Cardiac disorders                    | Tachycardia >= 15                  | 399      | 54,7       | 1        | 0,3        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |                      |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |    |    |  |
| Ear and labyrinth disorders          | <= 14                              | 331      | 45,3       | 1        | 0,3        | 332                 | 46,0 | 2 | 0,6 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54 | -0,003        | Algorithm converged. | -0,013 | 0,007 | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,05                               | 5,50   | 0,5723 | -       | 1,99                 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                         | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |      |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |      |               |       |   |        |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |        |                      |                      |                      |      |    |
|-----------------------------|-------------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|------|-----|------------------------------------|--|--|------|---------------|-------|---|--------|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|
|                             |                         | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |      |     | Absolute Risk Difference           |  |  |      | Relative Risk |       |   |        | Relative Risk |      |                      |      |                                    |        |    |        |                      |                      |                      |      |    |
| Ear and labyrinth disorders | >= 15                   | 399      | 54,7       | 4        | 1,0        | 389                 | 54,0 | 0    | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |               |       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.               | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort          | <= 14    | 331        | 45,3     | 1          | 0,3                 | 332  | 46,0 | 1   | 0,3                                | 1,00   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10         | 0,000 | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,008         | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,97                              | 0,9983 | -  | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,87                |      |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort          | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389  | 54,0 | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE            | NE    | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332  | 46,0 | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE            | NE    | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | >= 15    | 399        | 54,7     | 3          | 0,8                 | 389  | 54,0 | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332  | 46,0 | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE | 0,9999 | -                    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389  | 54,0 | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE            | NE    | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332  | 46,0 | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE            | NE    | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | >= 15    | 399        | 54,7     | 1          | 0,3                 | 389  | 54,0 | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo                 | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332  | 46,0 | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE            | NE    | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo                 | >= 15    | 399        | 54,7     | 1          | 0,3                 | 389  | 54,0 | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Eye disorders               |                         | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332  | 46,0 | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |               |      | Algorithm converged. | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE | 0,9999 | -                    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Eye disorders               |                         | >= 15    | 399        | 54,7     | 2          | 0,5                 | 389  | 54,0 | 1   | 0,3                                | 1,95   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,64         | 0,002 | Algorithm converged.  | -0,006 | 0,011         | 1,95 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,42                              | 0,5850 |    | 0,51   | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63                 |      |    |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332  | 46,0 | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE            | NE    | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | >= 15    | 399        | 54,7     | 1          | 0,3                 | 389  | 54,0 | 1   | 0,3                                | 0,97   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,64         | 0,000 | Algorithm converged.  | -0,007 | 0,007         | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,53                              | 0,9857 |    | 1,03   | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,34                |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                            |                       |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |                      |      |                      |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |       |       |
|----------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|------|----------------------|--------|-------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|                            |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |                      |      | Relative Risk        |        |       |                                    |                      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders              | Eye discharge         | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Eye disorders              | Eye discharge         | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     |       | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Eye disorders              | Lacrimation increased | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -     | >999,99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |       |
| Eye disorders              | Lacrimation increased | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14 | 331      | 45,3 | 20         | 6,0 | 332                 | 46,0 | 30         | 9,0 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36 | 1,17                     | -0,030 | Algorithm converged. | -0,070        | 0,010                | 0,67 | Algorithm converged. | 0,39   | 1,15  | 0,1478                             | 0,3208               | 1,50                 | Algorithm converged. | 0,87  | 2,58  |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 15 | 399      | 54,7 | 37         | 9,3 | 389                 | 54,0 | 38         | 9,8 | 0,94                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,59 | 1,52                     | -0,005 | Algorithm converged. | -0,046        | 0,036                | 0,95 | Algorithm converged. | 0,62   | 1,46  | 0,8127                             | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,68                 | 1,62  |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -     | >999,99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,013        | 0,007                | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05   | 5,50  | 0,5723                             | -                    | 1,99                 | Algorithm converged. | 0,18  | 21,88 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | >= 15 | 399      | 54,7 | 4          | 1,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | 3,93                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44 | 35,31                    | 0,007  | Algorithm converged. | -0,004        | 0,018                | 3,90 | Algorithm converged. | 0,44   | 34,74 | 0,2226                             | 0,26                 | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,28  |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -     | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007        | 0,007                | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06   | 15,53 | 0,9857                             | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,34 |       |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |       |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -     | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                            |                       | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |   |        |                      |        |       |        |                      |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |                      |                      |      |       |
|----------------------------|-----------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|---|--------|----------------------|--------|-------|--------|----------------------|---------|------------------------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                            |                       | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |   |        | Relative Risk        |        |       |        |                      |         | Relative Risk                      |        |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | -                    | NE      | Algorithm converged.               | NE     | NE     |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | >999.99              | NE      | Algorithm converged.               | 0,00   | NE     |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | <= 14    | 331 | 45,3       | 11 | 3,3                 | 332 | 46,0       | 9  | 2,7                                | 1,23 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 3,02  | 0,006  | Algorithm converged. | -0,020 | 0,032 | 1,23   | Algorithm converged. | 0,51    | 2,92                               | 0,6454 | 0,2691 | 0,82                 | Algorithm converged. | 0,34 | 1,94  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | >= 15    | 399 | 54,7       | 9  | 2,3                 | 389 | 54,0       | 14 | 3,6                                | 0,62 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 1,45  | -0,013 | Algorithm converged. | -0,037 | 0,010 | 0,63   | Algorithm converged. | 0,27    | 1,43                               | 0,2674 | 1,60   | Algorithm converged. | 0,70                 | 3,64 |       |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | -                    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE     |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 2  | 0,6                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | -                    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE     |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia             | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | Algorithm converged.               | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | -                    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE     |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft           | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,10   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008 | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06    | 15,97                              | 0,9983 | -      | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis             | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,10   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008 | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06    | 15,97                              | 0,9983 | -      | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                            |                                 | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |      |      |                          |                      |        |        |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |        |      |                      |      |       |    |    |
|----------------------------|---------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|------|------|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|------------------------------------|------|---------------|--------|------|----------------------|------|-------|----|----|
|                            |                                 | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk |                      |                                    |      | Relative Risk |        |      |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |      |                          |                      |        |        |               |                      |                                    |      |               |        |      |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |      |                          |                      |        |        |               |                      |                                    |      |               |        |      |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |      |                          |                      |        |        |               |                      |                                    |      |               |        |      |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 4  | 1,2                 | 332 | 46,0       | 14 | 4,2                                | 0,28 | 0,09 | 0,85 | -0,030                   | Algorithm converged. | -0,055 | -0,005 | 0,29          | Algorithm converged. | 0,10                               | 0,86 | 0,0261        | 0,1079 | 3,49 | Algorithm converged. | 1,16 | 10,49 |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | >= 15    | 399 | 54,7       | 16 | 4,0                 | 389 | 54,0       | 20 | 5,1                                | 0,77 | 0,39 | 1,51 | -0,011                   | Algorithm converged. | -0,041 | 0,018  | 0,78          | Algorithm converged. | 0,41                               | 1,48 | 0,4483        | 1,28   |      | Algorithm converged. | 0,67 | 2,44  |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |      |                          |                      |        |        |               |                      |                                    |      |               |        |      |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    |      |      |                          |                      |        |        |               |                      |                                    |      |               |        |      |                      |      |       |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting                        | <= 14    | 331 | 45,3       | 2  | 0,6                 | 332 | 46,0       | 5  | 1,5                                | 0,40 | 0,08 | 2,06 | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,025 | 0,007  | 0,40          | Algorithm converged. | 0,08                               | 2,05 | 0,2729        | -      | 2,49 | Algorithm converged. | 0,49 | 12,76 |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting                        | >= 15    | 399 | 54,7       | 6  | 1,5                 | 389 | 54,0       | 9  | 2,3                                | 0,64 | 0,23 | 1,83 | -0,008                   | Algorithm converged. | -0,027 | 0,011  | 0,65          | Algorithm converged. | 0,23                               | 1,81 | 0,4093        | 1,54   |      | Algorithm converged. | 0,55 | 4,28  |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |                                     | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |                          |       |                      |   |       |      |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |      |    |
|--|-------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|---|--|--------------------------|-------|----------------------|---|-------|------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|------|----|
|  |                                     | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |   |  | Absolute Risk Difference |       |                      | Relative Risk   |       |      | Relative Risk        |                      |       |                                    |        |      |                      |                      |      |    |
| General disorders and administration site conditions | <= 14                               | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied. | 0,14   | 7,16                     | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012  | 0,012 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,08  | 0,9976                             | -      | 1,00 | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,04 |    |
| General disorders and administration site conditions | >= 15                               | 399      | 54,7 | 2          | 0,5 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | 1,95                               | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied. | 0,18   | 21,64                    | 0,002 | Algorithm converged. | -0,006  | 0,011 | 1,95 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,42 | 0,5850                             | -      | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63 |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 1   | 0,3                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | <= 14    | 331  | 45,3       | 1   | 0,3                 | 332  | 46,0       | 0   | 0,0                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | <= 14    | 331  | 45,3       | 1   | 0,3                 | 332  | 46,0       | 0   | 0,0                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | NE  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 1   | 0,3                                | *   | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |                           | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |       |                      |        |               |        |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |                      |                      |      |      |
|--|---------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|-------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|------|------|
|  |                           | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      |        | Relative Risk |        |                      |                      | Relative Risk                      |                      |      |                      |                      |      |      |
| General disorders and administration site conditions | Gedema peripheral         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |      |                      |                      |      |      |
| General disorders and administration site conditions | Thirst                    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | -                    | NE                   | NE                                 | NE                   |      |                      |                      |      |      |
| General disorders and administration site conditions | Thirst                    | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged.               | NE                   | NE   |                      |                      |      |      |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | -                    | NE                   | NE                                 | NE                   |      |                      |                      |      |      |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged.               | NE                   | NE   |                      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 2,01 | Convergence criterion (GOINV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 22,30   | 0,003 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,013         | 2,01   | Algorithm converged. | 0,18                 | 22,02                              | 0,5690               | -    | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,47 |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 1,95 | Convergence criterion (GOINV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,64   | 0,002 | Algorithm converged. | -0,006 | 0,011         | 1,95   | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,42                              | 0,5850               | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63 |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Bile duct stone           | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | -                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE                   |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Bile duct stone           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE   |                      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholecystitis acute       | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | -                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE                   |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholecystitis acute       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE   |                      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholelithiasis            | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | -                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE                   |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                           | (N=730)  |      |       |    | Oseltamivir (N=721) |      |       |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |      |        |               |  |  |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |   |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |
|-----------------------------|---------------------------|----------|------|-------|----|---------------------|------|-------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|------|--------|---------------|--|--|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|---|----------------------|----------------------|------|--------|--------|------|----------------------|------|------|
|                             |                           | Patients | with | Event |    | Patients            | with | Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |      |        | Relative Risk |  |  |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |   |                      |                      |      |        |        |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis            | >= 15    | 399  | 54,7  | 1  | 0,3                 | 389  | 54,0  | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |               |  |  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     |   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatic function abnormal | <= 14    | 331  | 45,3  | 0  | 0,0                 | 332  | 46,0  | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |               |  |  | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | - | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatic function abnormal | >= 15    | 399  | 54,7  | 1  | 0,3                 | 389  | 54,0  | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |               |  |  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     |   | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly              | <= 14    | 331  | 45,3  | 0  | 0,0                 | 332  | 46,0  | 0  | 0,0                                | NE   |  |                          |      |        |               |  |  | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |        | - | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly              | >= 15    | 399  | 54,7  | 0  | 0,0                 | 389  | 54,0  | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |               |  |  | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | > | 999.99               | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     |                           | <= 14    | 331  | 45,3  | 0  | 0,0                 | 332  | 46,0  | 0  | 0,0                                | NE   |  |                          |      |        |               |  |  | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |        | - | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     |                           | >= 15    | 399  | 54,7  | 0  | 0,0                 | 389  | 54,0  | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |               |  |  | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | > | 999.99               | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity          | <= 14    | 331  | 45,3  | 0  | 0,0                 | 332  | 46,0  | 0  | 0,0                                | NE   |  |                          |      |        |               |  |  | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |        | - | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity          | >= 15    | 399  | 54,7  | 0  | 0,0                 | 389  | 54,0  | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |               |  |  | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | > | 999.99               | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |        |      |                      |      |      |
| Infections and infestations |                           | <= 14    | 331  | 45,3  | 31 | 9,4                 | 332  | 46,0  | 28 | 8,4                                | 1,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,66                     | 1,92 | 0,009  |               |  |  | Algorithm converged. | -0,034               | 0,053 | 1,11                               |        |   | Algorithm converged. | 0,68                 | 1,81 | 0,6737 | 0,1136 | 0,90 | Algorithm converged. | 0,55 | 1,47 |
| Infections and infestations |                           | >= 15    | 399  | 54,7  | 31 | 7,8                 | 389  | 54,0  | 46 | 11,8                               | 0,63 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39                     | 1,01 | -0,041 |               |  |  | Algorithm converged. | -0,082               | 0,001 | 0,66                               |        |   | Algorithm converged. | 0,43                 | 1,01 | 0,0576 | 1,52   |      | Algorithm converged. | 0,99 | 2,35 |
| Infections and infestations | Acute sinusitis           | <= 14    | 331  | 45,3  | 0  | 0,0                 | 332  | 46,0  | 0  | 0,0                                | NE   |  |                          |      |        |               |  |  | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |        | - | NE                   | NE                   | NE   | NE     |        |      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Acute sinusitis           | >= 15    | 399  | 54,7  | 2  | 0,5                 | 389  | 54,0  | 2  | 0,5                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 6,95 | 0,000  |               |  |  | Algorithm converged. | -0,010               | 0,010 | 0,97                               |        |   | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,89 | 0,9797 | 1,03   |      | Algorithm converged. | 0,15 | 7,25 |
| Infections and infestations | Bronchitis                | <= 14    | 331  | 45,3  | 8  | 2,4                 | 332  | 46,0  | 13 | 3,9                                | 0,61 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 1,49 | -0,015 |               |  |  | Algorithm converged. | -0,042               | 0,012 | 0,62                               |        |   | Algorithm converged. | 0,26                 | 1,47 | 0,2757 | 0,7406 | 1,62 | Algorithm converged. | 0,68 | 3,86 |
| Infections and infestations | Bronchitis                | >= 15    | 399  | 54,7  | 13 | 3,3                 | 389  | 54,0  | 17 | 4,4                                | 0,74 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 1,54 | -0,011 |               |  |  | Algorithm converged. | -0,038               | 0,016 | 0,75                               |        |   | Algorithm converged. | 0,37                 | 1,51 | 0,4166 | 1,34   |      | Algorithm converged. | 0,66 | 2,72 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |   |                      |                      |        |               |                      |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|--------|--|--------|---|----------------------|----------------------|--------|---------------|----------------------|---------|----------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference  |                      |                      |        | Relative Risk |                      |         |                      | Relative Risk                      |                      |                      |                      |      |      |
| Event                       | Subgroup                              | n        | %   | n          | % | n                   | %   | n          | %  | OR                                 | 95% CI | ARD  | 95% CI | RR  | 95% CI               | RR                   | 95% CI | RR            | 95% CI               | RR      | 95% CI               |                                    |                      |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 6  | 1,5                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | -       | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | -       | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE      | -                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Septic shock                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Septic shock                          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | -       | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Sinusitis                             | <= 14    | 331 | 45,3       | 5 | 1,5                 | 332 | 46,0       | 9  | 2,7                                | 0,55   | 0,18   | 1,66   | -0,012  | Algorithm converged. | -0,034               | 0,010  | 0,56          | Algorithm converged. | 0,19    | 1,65                 | 0,2897                             | 0,7833               | 1,79                 | Algorithm converged. | 0,61 | 5,30 |
| Infections and infestations | Sinusitis                             | >= 15    | 399 | 54,7       | 9 | 2,3                 | 389 | 54,0       | 13 | 3,3                                | 0,67   | 0,28   | 1,58   | -0,011  | Algorithm converged. | -0,034               | 0,012  | 0,67          | Algorithm converged. | 0,29    | 1,56                 | 0,3581                             | 1,48                 | Algorithm converged. | 0,64                 | 3,43 |      |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial                   | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | -       | NE                   | NE                                 | NE                   |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial                   | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |                      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |                      |        |                      |      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|---|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|----------------------|------|----------------------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |        | Relative Risk        |      |                      |        | Relative Risk                      |         |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection                    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection                    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection           | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection bacterial | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection bacterial | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Urinary tract infection                     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Urinary tract infection                     | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 2 | 0,5                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied.      | 0,14 | 6,95                     | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010                | 0,97 | Algorithm converged. | 0,14   | 6,89                               | 0,9797  | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,15 | 7,25 |
| Infections and infestations | Vaginal infection                           | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Infections and infestations | Vaginal infection                           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Vulval abscess                              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations | Vulval abscess                              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Vulvovaginal mycotic infection              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Infections and infestations | Vulvovaginal mycotic infection              | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |                                      | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |    |                          |    |  |               |       |        |                      |   |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
|--|--------------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|----|--------------------------|----|--|---------------|-------|--------|----------------------|---|-------|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                                      | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |    | Absolute Risk Difference |    |  | Relative Risk |       |        |                      |   |       | Relative Risk                      |                      |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication     | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE   |                      |                      |       |    |
| Investigations                                 |                                      | <= 14    | 331 | 45,3       | 10 | 3,0                 | 332 | 46,0       | 19 | 5,7                                | 0,51 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23          | 1,12  | -0,027 | Algorithm converged. | -0,058  | 0,004 | 0,53                               | Algorithm converged. | 0,25                 | 1,12  | 0,0952 | 0,4686 | 1,89 | Algorithm converged. | 0,89                 | 4,01  |    |
| Investigations                                 |                                      | >= 15    | 399 | 54,7       | 12 | 3,0                 | 389 | 54,0       | 15 | 3,9                                | 0,77 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36          | 1,67  | -0,008 | Algorithm converged. | -0,034  | 0,017 | 0,78                               | Algorithm converged. | 0,37                 | 1,64  | 0,5139 |        | 1,28 | Algorithm converged. | 0,61                 | 2,70  |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | <= 14    | 331 | 45,3       | 2  | 0,6                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | 2,01 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18          | 22,30 | 0,003  | Algorithm converged. | -0,007  | 0,013 | 2,01                               | Algorithm converged. | 0,18                 | 22,02 | 0,5690 | -      | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,47  |    |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 15    | 399 | 54,7       | 5  | 1,3                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | 4,92 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57          | 42,34 | 0,010  | Algorithm converged. | -0,002  | 0,022 | 4,87                               | Algorithm converged. | 0,57                 | 41,54 | 0,1473 |        | 0,21 | Algorithm converged. | 0,02                 | 1,75  |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 2  | 0,6                                | 0,50 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05          | 5,54  | -0,003 | Algorithm converged. | -0,013  | 0,007 | 0,50                               | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,50  | 0,5723 | -      | 1,99 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,88 |    |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | >= 15    | 399 | 54,7       | 2  | 0,5                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | 1,95 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18          | 21,64 | 0,002  | Algorithm converged. | -0,006  | 0,011 | 1,95                               | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,42 | 0,5850 |        | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63  |    |
| Investigations                                 | Blood alkaline phosphatase increased | <= 14    | 331 | 45,3       | 2  | 0,6                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    |    |                          |    | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations                                 | Blood alkaline phosphatase increased | >= 15    | 399 | 54,7       | 2  | 0,5                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | 1,95 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18          | 21,64 | 0,002  | Algorithm converged. | -0,006  | 0,011 | 1,95                               | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,42 | 0,5850 |        | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63  |    |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased            | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     |                      | NE  | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased            | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | 0,97 |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06          | 15,64 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007 | 0,97                               | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,53 | 0,9857 |        | 1,03 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,34 |    |
| Investigations                                 | Blood calcium decreased              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     |                      | NE  | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Investigations                                 | Blood calcium decreased              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    |    |                          |    | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                                    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations                                 | Blood calcium increased              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 2  | 0,6                                | *    |    |                          |    | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |        | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |       |                                    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations                                 | Blood calcium increased              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   |    |                          |    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     |                      | NE  | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with columns for Patient counts (N=730, N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and convergence warnings for various symptoms like Blood chloride decreased, Blood potassium increased, Blood pressure increased, Blood uric acid increased, and Blood urine present.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

| Investigations | Blood urine present                  | >= 15 | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |               |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |
|----------------|--------------------------------------|-------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|--|------|-------|---------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                |                                      |       | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |  |      |       | Relative Risk |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       |                                    |        |      |                      |                      |       |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | <= 14 | 331      | 45,3       | 1        | 0,3        | 332                 | 46,0 | 2 | 0,6 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54  | -0,003        | Algorithm converged. | -0,013 | 0,007 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,50  | 0,5723                             | -      | 1,99 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,88 |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 15 | 399      | 54,7       | 2        | 0,5        | 389                 | 54,0 | 1 | 0,3 | 1,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,64 | 0,002         | Algorithm converged. | -0,006 | 0,011 | 1,95          | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,42 | 0,5850                             |        | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63  |    |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | <= 14 | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 15 | 399      | 54,7       | 1        | 0,3        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | <= 14 | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | >= 15 | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 2 | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >    | 999.99               | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | <= 14 | 331      | 45,3       | 4        | 1,2        | 332                 | 46,0 | 2 | 0,6 | 2,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37 | 11,10 | 0,006         | Algorithm converged. | -0,008 | 0,020 | 2,01          | Algorithm converged. | 0,37                 | 10,88 | 0,4196                             | -      | 0,50 | Algorithm converged. | 0,09                 | 2,70  |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | >= 15 | 399      | 54,7       | 1        | 0,3        | 389                 | 54,0 | 1 | 0,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,64 | 0,000         | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 0,97          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,53 | 0,9857                             |        | 1,03 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,34 |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | <= 14 | 331      | 45,3       | 1        | 0,3        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | >= 15 | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 3 | 0,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >    | 999.99               | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen          | <= 14 | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen          | >= 15 | 399      | 54,7       | 1        | 0,3        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |               |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations | Liver function test abnormal         | <= 14 | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

| Investigations | Liver function test abnormal | >= 15 | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |               |    |    |      |                      |      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |       |
|----------------|------------------------------|-------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|--|------|------|---------------|----|----|------|----------------------|------|------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                |                              |       | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |  |      |      | Relative Risk |    |    |      | Relative Risk        |      |      |        |                                    |                      |                      |      |       |
|                |                              |       | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|                |                              |       | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 2 | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | - >999.99                          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|                |                              |       | 399      | 54,7       | 1        | 0,3        | 389                 | 54,0 | 2 | 0,5 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,38 | -0,003        |    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,35 | 0,5568 |                                    | 2,05                 | Algorithm converged. | 0,19 | 22,53 |
|                |                              |       | 331      | 45,3       | 1        | 0,3        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |    | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
|                |                              |       | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
|                |                              |       | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | - >999.99                          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|                |                              |       | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
|                |                              |       | 331      | 45,3       | 2        | 0,6        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |    | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
|                |                              |       | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
|                |                              |       | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | - >999.99                          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|                |                              |       | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE            | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
|                |                              |       | 331      | 45,3       | 0        | 0,0        | 332                 | 46,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |               |    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | - >999.99                          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                                    |                                  | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |      |        |                      |               |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |        |         |                      |                      |                      |      |       |
|------------------------------------|----------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|------|--------|----------------------|---------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|------|--------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                                    |                                  | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |      |        |                      | Relative Risk |                      |      | Relative Risk                      |        |      |        |         |                      |                      |                      |      |       |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 |      |        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Investigations                     | Red blood cell count decreased   | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations                     | Red blood cell count decreased   | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 |      |        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Investigations                     | Transaminases increased          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |      |        | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations                     | Transaminases increased          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                                 | NE     |      |        | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations                     | Weight increased                 | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |      |        | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations                     | Weight increased                 | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                                 | NE     |      |        | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 5,54 | -0,003 | Algorithm converged. | -0,013        | 0,007                | 0,50 | Algorithm converged.               | 0,05   | 5,50 | 0,5723 |         | -                    | 1,99                 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE   | NE                                 | NE     |      |        | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | <= 14    | 331 | 45,3       | 6 | 1,8                 | 332 | 46,0       | 3 | 0,9                                | 2,02 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50                     | 8,16 | 0,009  | Algorithm converged. | -0,009        | 0,027                | 2,01 | Algorithm converged.               | 0,51   | 7,95 | 0,3219 |         | -                    | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,13 | 1,98  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 5 | 1,3                                | 0,39 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 2,01 | -0,008 | Algorithm converged. | -0,021        | 0,005                | 0,39 | Algorithm converged.               | 0,08   | 2,00 | 0,2586 |         | -                    | 2,56                 | Algorithm converged. | 0,50 | 13,14 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 7,16 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,012        | 0,012                | 1,00 | Algorithm converged.               | 0,14   | 7,08 | 0,9976 |         | -                    | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,04  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |      |        | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

| Metabolism and nutrition disorders | Symptom                              | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |    |    |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |               |  |  |  |               |                      |      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |    |    |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|----|----|----|------------------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|---------------|----------------------|------|----|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                                    |                                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |    |    |    | Absolute Risk Difference           |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk |                      |      |    |                                    |         |                      |                      |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | <= 14    | 331 45,3   | 1 0,3    | 332 46,0   | 0 0,0               |    |    |    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |               |  |  |  | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | >= 15    | 399 54,7   | 0 0,0    | 389 54,0   | 1 0,3               |    |    |    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |               |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | <= 14    | 331 45,3   | 0 0,0    | 332 46,0   | 0 0,0               | NE | NE | NE | NE                                 |  |  |  |               |  |  |  | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 15    | 399 54,7   | 0 0,0    | 389 54,0   | 1 0,3               |    |    |    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |               |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | <= 14    | 331 45,3   | 1 0,3    | 332 46,0   | 0 0,0               |    |    |    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |               |  |  |  | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | >= 15    | 399 54,7   | 0 0,0    | 389 54,0   | 1 0,3               |    |    |    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |               |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | <= 14    | 331 45,3   | 0 0,0    | 332 46,0   | 0 0,0               | NE | NE | NE | NE                                 |  |  |  |               |  |  |  | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                      | >= 15    | 399 54,7   | 0 0,0    | 389 54,0   | 1 0,3               |    |    |    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |               |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | <= 14    | 331 45,3   | 0 0,0    | 332 46,0   | 1 0,3               |    |    |    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |               |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia                | >= 15    | 399 54,7   | 0 0,0    | 389 54,0   | 0 0,0               | NE | NE | NE | NE                                 |  |  |  |               |  |  |  | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE |    |

\* Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |        |                      |                      |                      |       |    |
|---|----------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|--------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |        |                      |                      |                      |       |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia  | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.               | NE     | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloraemia | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloraemia | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia  | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE   | Algorithm converged.               | NE     | NE | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 5 | 1,5                                | 0,40 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08 | 2,06                     | -0,009 | Algorithm converged. | -0,025 | 0,007         | 0,40 | Algorithm converged. | 0,08 | 2,05                               | 0,2729 |    | -      | 2,49                 | Algorithm converged. | 0,49                 | 12,76 |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                | >= 15    | 399 | 54,7       | 5 | 1,3                 | 389 | 54,0       | 2 | 0,5                                | 2,46 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47 | 12,73                    | 0,007  | Algorithm converged. | -0,006 | 0,020         | 2,44 | Algorithm converged. | 0,48 | 12,49                              | 0,2852 |    | 0,41   | Algorithm converged. | 0,08                 | 2,10                 |       |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia     | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain      | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 2,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 22,30                    | 0,003  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,013         | 2,01 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,02                              | 0,5690 |    | -      | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,47  |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                           | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |                      |   |               |      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |                      |                      |                      |      |    |
|---|---------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|---|---------------|------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|
|   |                           | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |   | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                      |        |        |                      |                      |                      |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | >= 15    | 399 | 54,7       | 3 | 0,8                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 2,94 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30 | 28,37                    | 0,005 | Algorithm converged. | -0,005  | 0,015         | 2,92 | Algorithm converged. | 0,31                 | 28,00                              | 0,3517 | 0,34   | Algorithm converged. | 0,04                 | 3,27                 |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 3 | 0,9                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity         | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: Any AEs  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                     | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |       |        |                      |        |       |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |                      |       |      |
|---|---------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|-------|--------|----------------------|--------|-------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|------|
|   |                     | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |       |        | Relative Risk        |        |       | Relative Risk        |                      |      | Relative Risk                      |         |                      |                      |                      |       |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Nervous system disorders                        |                     | <= 14    | 331 | 45,3       | 6 | 1,8                 | 332 | 46,0       | 6 | 1,8                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32                     | 3,14  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,020 | 0,020 | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,33 | 3,08                               | 0,9958  | 0,3047               | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,32  | 3,06 |
| Nervous system disorders                        |                     | >= 15    | 399 | 54,7       | 4 | 1,0                 | 389 | 54,0       | 9 | 2,3                                | 0,43 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 1,40  | -0,013 | Algorithm converged. | -0,031 | 0,005 | 0,43                 | Algorithm converged. | 0,13 | 1,40                               | 0,1610  | 2,31                 | Algorithm converged. | 0,72                 | 7,43  |      |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst      | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |      |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |      |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 3 | 0,9                                | 0,67 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 4,02  | -0,003 | Algorithm converged. | -0,016 | 0,010 | 0,67                 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,98                               | 0,6582  | -                    | 1,50                 | Algorithm converged. | 0,25  | 8,89 |
| Nervous system disorders                        | Dizziness           | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 4 | 1,0                                | 0,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09                     | 2,66  | -0,005 | Algorithm converged. | -0,017 | 0,007 | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,65                               | 0,4051  | 2,05                 | Algorithm converged. | 0,38                 | 11,14 |      |
| Nervous system disorders                        | Dizziness postural  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
| Nervous system disorders                        | Dizziness postural  | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |      |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia           | <= 14    | 331 | 45,3       | 3 | 0,8                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 3,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 29,25 | 0,006  | Algorithm converged. | -0,006 | 0,018 | 3,01                 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,78                              | 0,3390  | -                    | 0,33                 | Algorithm converged. | 0,03  | 3,18 |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |      |
| Nervous system disorders                        | Hypoesthesia        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                          |               | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |   |  |  |               |                      |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |  |  |  |
|--------------------------|---------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|---|--|--|---------------|----------------------|--|--|------------------------------------|----------------------|--|--|--|
|                          |               | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |   |  |  | Relative Risk |                      |  |  | Relative Risk                      |                      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Nervous system disorders | Paraesthesia  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          | NE  |  |  |               | -                    |  |  |                                    | NE                   |  |  |  |
| Nervous system disorders | Paraesthesia  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Nervous system disorders | Seizure       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          | NE  |  |  |               | -                    |  |  |                                    | NE                   |  |  |  |
| Nervous system disorders | Seizure       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Nervous system disorders | Somnolence    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          | NE  |  |  |               | -                    |  |  |                                    | NE                   |  |  |  |
| Nervous system disorders | Somnolence    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Nervous system disorders | Syncope       | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Nervous system disorders | Syncope       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Nervous system disorders | Tremor        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          | NE  |  |  |               | -                    |  |  |                                    | NE                   |  |  |  |
| Nervous system disorders | Tremor        | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Psychiatric disorders    |               | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Psychiatric disorders    |               | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |  |                          | Algorithm converged.  |  |  |               | Algorithm converged. |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                        | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |    |                      |                      |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |      |                      |      |       |
|-----------------------------|------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----|----------------------|----------------------|-------|------|----------------------|------------------------------------|---------|----------------------|------|------|----------------------|------|-------|
|                             |                        | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |    |                      | Relative Risk        |       |      |                      | Relative Risk                      |         |                      |      |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Anxiety                | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Anxiety                | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   |                                    | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Depression             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Depression             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Insomnia               | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   |                                    | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders |                        | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54                     | -0,003 |    | Algorithm converged. | -0,013               | 0,007 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05                               | 5,50    | 0,5723               | -    | 1,99 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |
| Renal and urinary disorders |                        | >= 15    | 399 | 54,7       | 3 | 0,8                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 2,94 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,30 | 28,37                    | 0,005  |    | Algorithm converged. | -0,005               | 0,015 | 2,92 | Algorithm converged. | 0,31                               | 28,00   | 0,3517               |      | 0,34 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,27  |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                   |                                    | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders | Dysuria                | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with 26 columns and 15 rows of data. Columns include: Renal and urinary disorders, Dysuria, Glycosuria, Haematuria, Reproductive system and breast disorders, Balanoposthitis, Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. Columns 2-5 show patient counts for (N=730) and (N=721). Columns 6-10 show Odds Ratio, Absolute Risk Difference, and Relative Risk. Columns 11-15 show Odds Ratio, Absolute Risk Difference, and Relative Risk for Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir. Columns 16-20 show Relative Risk for Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil. The table contains various numerical values, 'NE' (Not Evaluable), and warning messages such as 'WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.'

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                                       | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |       |
|---|---------------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|-------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|   |                                       | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |        | Relative Risk |      |                      |      |       |        | Relative Risk                      |                      |                      |       |       |
|   |                                       | <=       | >=  | <=         | >= | <=                  | >=  | <=         | >= |                                    |      |  |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |      |       |        |                                    |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | -                                  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
|   |                                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10                    | 0,000 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008         | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,97 | 0,9983 | -                                  | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06  | 15,87 |
|   |                                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 3  | 0,8                 | 389 | 54,0       | 3  | 0,8                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 4,86                     | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012         | 0,97 | Algorithm converged. | 0,20 | 4,80  | 0,9751 | 1,03                               | Algorithm converged. | 0,21                 | 5,05  |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
|   |                                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
|   |                                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,64                    | 0,000 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007         | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,53 | 0,9857 | 1,03                               | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,34 |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -                                  | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
|   |                                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | -                                  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
|   |                                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | -                                  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE    |
|   |                                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   | (N=730)                   |       |            |      | Oseltamivir (N=721) |     |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |     |      |  |                          |   |       |                      |               |       |        |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |        |    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------|-------|------------|------|---------------------|-----|------------|------|------------------------------------|-----|------|--|--------------------------|---|-------|----------------------|---------------|-------|--------|----------------------|------------------------------------|----------------------|--------|----|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|
|   | Patients                  |       | with Event |      | Patients            |     | with Event |      | Odds Ratio                         |     |      |  | Absolute Risk Difference |   |       |                      | Relative Risk |       |        |                      | Relative Risk                      |                      |        |    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                 | >= 15 | 399        | 54,7 | 2                   | 0,5 | 389        | 54,0 | 0                                  | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease | <= 14 | 331        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332        | 46,0 | 1                                  | 0,3 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -                    | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00   | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease | >= 15 | 399        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389        | 54,0 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort          | <= 14 | 331        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332        | 46,0 | 1                                  | 0,3 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -                    | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00   | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort          | >= 15 | 399        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389        | 54,0 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer               | <= 14 | 331        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332        | 46,0 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer               | >= 15 | 399        | 54,7 | 1                   | 0,3 | 389        | 54,0 | 0                                  | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema       | <= 14 | 331        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332        | 46,0 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema       | >= 15 | 399        | 54,7 | 1                   | 0,3 | 389        | 54,0 | 0                                  | 0,0 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | <= 14 | 331        | 45,3 | 0                   | 0,0 | 332        | 46,0 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | >= 15 | 399        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389        | 54,0 | 1                                  | 0,3 | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -                    | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00   | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | <= 14 | 331        | 45,3 | 1                   | 0,3 | 332        | 46,0 | 1                                  | 0,3 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,10   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,008        | 0,008 | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,97                | 0,9983 | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | >= 15 | 399        | 54,7 | 0                   | 0,0 | 389        | 54,0 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |               |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |      |       |    |
|---|------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|----|
|   |                              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                      |        |         |                      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                     | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008         | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,97                              | 0,9983 | -       | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 1,95 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,64                    | 0,002  | Algorithm converged. | -0,006 | 0,011         | 1,95                 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,42                              | 0,5850 | 0,51    | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63 |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 3 | 0,9                                | 0,67 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 4,02                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,016 | 0,010         | 0,67                 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,98                               | 0,6582 | -       | 1,50                 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,89  |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | >= 15    | 399 | 54,7       | 5 | 1,3                 | 389 | 54,0       | 3 | 0,8                                | 1,63 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 6,88                     | 0,005  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,019         | 1,62                 | Algorithm converged. | 0,39 | 6,75                               | 0,5042 | 0,62    | Algorithm converged. | 0,15                 | 2,56 |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne                         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne                         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis                   | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |               | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |       |                      |        |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |    |           |                      |      |       |    |
|--|---------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|-------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|----|-----------|----------------------|------|-------|----|
|  |               | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |    |           |                      |      |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 |    |    | >999.99   | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |       |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 |    |    | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE | NE        | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | -  | NE        | NE                   | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    |    | NE        | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | -  | NE        | NE                   | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    |    | NE        | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |       |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 |    |    | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    |    | NE        | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 2,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 22,30   | 0,003 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,013         | 2,01 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,02                              | 0,5690 |    |    | - 0,50    | Algorithm converged. | 0,05 | 5,47  |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |                      |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    |    | NE        | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | -  | NE        | NE                   | NE   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,64   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007         | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,53                              | 0,9857 |    |    | 1,03      | Algorithm converged. | 0,06 | 16,34 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with 25 columns: Event, Subgroup, Patients (N=730), Patients (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir), and Relative Risk (Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil). Rows include Surgical and medical procedures, and Vascular disorders under various conditions.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                    |                          |       | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |               |    |      |                      |               |    |        |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |    |    |
|--------------------|--------------------------|-------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|--|----|---|---------------|----|------|----------------------|---------------|----|--------|--|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                    |                          |       | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |  |    |   | Relative Risk |    |      |                      | Relative Risk |    |        |  |                                    |         |                      |                      |    |    |
| Vascular disorders | Hypotension              | >= 15 | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 |  |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | <= 14 | 331      | 45,3       | 1        | 0,3        | 332                 | 46,0 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |    | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     |  |                                    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | >= 15 | 399      | 54,7       | 0        | 0,0        | 389                 | 54,0 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     |  |                                    | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |  |  |  |               |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|------------------------------------|--|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |                                    |  | Relative Risk |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           |                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 2,96                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Left ventricular hypertrophy | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Left ventricular hypertrophy | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Palpitations                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Palpitations                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Tachycardia                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cardiac disorders           | Tachycardia                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders |                              | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders |                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 1,48                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort               | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                         |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                      |                      |               |        |                      |               |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |       |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|----------------------|----------------------|---------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|------|-------|
|                             |                         |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference  |                      |                      | Relative Risk |        |                      | Relative Risk |                      |                      |                                    |                      |      |       |
| Disorder                    | AE                      | Region            | N        | n    | %          | CI  | N                   | n    | %          | CI  | OR                                 | 95% CI   | RD    | 95% CI  | RR                   | 95% CI               | RR            | 95% CI | RR                   | 95% CI        |                      |                      |                                    |                      |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999               | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |                      |      |       |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE                   |      |       |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999               | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |                      |      |       |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999               | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |                      |      |       |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE                   |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   |      |       |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE                   |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   |      |       |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE                   |      |       |
| Eye disorders               |                         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,98                               | 0,14   | 7,01  | 0,000   | Algorithm converged. | -0,007               | 0,007         | 0,98   | Algorithm converged. | 0,14          | 6,96                 | 0,9871               | 1,02                               | Algorithm converged. | 0,14 | 7,19  |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE   |       |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | 0,06   | 15,77 | 0,000   | Algorithm converged. | -0,005               | 0,005         | 0,98   | Algorithm converged. | 0,06          | 15,69                | 0,9909               | 1,02                               | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE   |       |
| Eye disorders               | Eye discharge           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE                   |      |       |
|                             |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE                   | -             | NE                   | NE                   | NE                                 | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region          |                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |        |                      |                      |      |       |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|----|----|--------------------------|----|----|----------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|---------|--------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                            |                       |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |    |    | Absolute Risk Difference |    |    | Relative Risk        |        |        | Relative Risk        |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Eye disorders              | Lacrimation increased | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE                   | NE     | NE     | -                    | NE                   | NE   | NE                                 | NE      | NE     | NE                   | NE                   |      |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Eye disorders              | Lacrimation increased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2  | *                                  |    |    | *                        |    |    | 0,00                 |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | >999,99 |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 8          | 4,8 | 168                 | 23,3 | 17         | 10,1 | 0,44                               |    |    |                          |    |    | Algorithm converged. | -0,109 | 0,002  | 0,47                 | Algorithm converged. | 0,21 | 1,06                               | 0,0691  | 0,1167 | 2,12                 | Algorithm converged. | 0,94 | 4,79  |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders |                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 49         | 8,7 | 553                 | 76,7 | 51         | 9,2  | 0,94                               |    |    |                          |    |    | Algorithm converged. | -0,039 | 0,029  | 0,95                 | Algorithm converged. | 0,65 | 1,37                               | 0,7686  | 1,06   |                      | Algorithm converged. | 0,73 | 1,54  |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -       | NE     | NE                   | NE                   |      |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4  | *                                  |    |    | *                        |    |    | 0,00                 |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | >999,99 |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -       | NE     | NE                   | NE                   |      |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 5          | 0,9 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5  | 1,65                               |    |    |                          |    |    | Algorithm converged. | -0,006 | 0,013  | 1,64                 | Algorithm converged. | 0,39 | 6,83                               | 0,4967  | 0,61   |                      | Algorithm converged. | 0,15 | 2,54  |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | *                                  |    |    | *                        |    |    | NE                   | NE     | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | -       | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2  | 0,98                               |    |    |                          |    |    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005  | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69                              | 0,9909  | 1,02   |                      | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -       | NE     | NE                   | NE                   |      |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0  | *                                  |    |    | *                        |    |    | NE                   | NE     | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE      |        | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -       | NE     | NE                   | NE                   |      |       |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2  | 0,98                               |    |    |                          |    |    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005  | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69                              | 0,9909  | 1,02   |                      | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3 | 9          | 5,4  | 0,21                               |    |    |                          |    |    | Algorithm converged. | -0,079 | -0,004 | 0,22                 | Algorithm converged. | 0,05 | 1,01                               | 0,0520  | 0,0231 | 4,50                 | Algorithm converged. | 0,99 | 20,52 |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 18         | 3,2 | 553                 | 76,7 | 14         | 2,5  | 1,27                               |    |    |                          |    |    | Algorithm converged. | -0,013 | 0,026  | 1,27                 | Algorithm converged. | 0,64 | 2,52                               | 0,5032  | 0,79   |                      | Algorithm converged. | 0,40 | 1,57  |
|                            |                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |    |    |                          |    |    |                      |        |        |                      |                      |      |                                    |         |        |                      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -       | NE     | NE                   | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                                    |                |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|----------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|  |                |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Lip ulceration | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea         | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 4          | 2,4 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,22  | -0,018                   |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 19         | 3,4 | 553                 | 76,7 | 30         | 5,4 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34 | 1,10  | -0,020                   |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis     | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting       | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,53  | -0,006                   |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 7          | 1,2 | 553                 | 76,7 | 12         | 2,2 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22 | 1,46  | -0,009                   |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions |                | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,53  | -0,006                   |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions |                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 2,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 28,56 | 0,004                    |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                                    |                                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |   |        |       |                      |                      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |                      |       |    |
|--|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|---|--------|-------|----------------------|----------------------|------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |   |        |       | Relative Risk        |                      |      |        | Relative Risk                      |         |                      |                      |                      |       |    |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE      | -                    | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |                                    |         | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |                                    |         | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850182 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |        |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >                                  | 999.99  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |    |
| General disorders and administration site conditions | Thirst                              | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |                                    |         | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Thirst                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |                                    |         | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    | NE |
| Hepatobiliary disorders                              |                                     | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12 | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,016 | 0,016 | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86  | 1,0000                             | -       | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region       |                           |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |                          |                      |        |               |        |                      |               |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |       |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|-------|--------------------------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|---------------|-------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| Disorder                | Region                    | Subgroup          | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference |                      |        | Relative Risk |        |                      | Relative Risk |       |        |                                    |                      |                      |      |       |
|                         |                           |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | OR                                 | 95% CI   | OR    | 95% CI                   | OR                   | 95% CI | OR            | 95% CI |                      |               |       |        |                                    |                      |                      |      |       |
| Hepatobiliary disorders | Rest of the world         |                   | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | 2,96                               | 0,31   | 28,56 | 0,004                    | Algorithm converged. | -0,003 | 0,011         | 2,95   | Algorithm converged. | 0,31          | 28,29 | 0,3479 | 0,34                               | Algorithm converged. | 0,04                 | 3,25 |       |
| Hepatobiliary disorders | Bile duct stone           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Hepatobiliary disorders | Bile duct stone           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      |        |               |        | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Hepatobiliary disorders | Cholecystitis acute       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Hepatobiliary disorders | Cholecystitis acute       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      |        |               |        | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Hepatobiliary disorders | Cholelithiasis            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Hepatobiliary disorders | Cholelithiasis            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      |        |               |        | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Hepatobiliary disorders | Hepatic function abnormal | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | 1,00                               | 0,06   | 16,12 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016         | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06          | 15,86 | 1,0000 | -                                  | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Hepatobiliary disorders | Hepatic function abnormal | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Hepatobiliary disorders | Hepatomegaly              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Hepatobiliary disorders | Hepatomegaly              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      |        |               |        | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Immune system disorders |                           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Immune system disorders |                           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      |        |               |        | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Immune system disorders | Hypersensitivity          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                      |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                      |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                      |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2  | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                      |                   |          |      |            |     |                     |      |            |      |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations |                      | Asia              | 168      | 23,0 | 11         | 6,5 | 168                 | 23,3 | 14         | 8,3  | 0,77                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations |                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 51         | 9,1 | 553                 | 76,7 | 60         | 10,8 | 0,82                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Acute sinusitis      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4  | 0,98                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis           | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3 | 4          | 2,4  | 0,49                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 19         | 3,4 | 553                 | 76,7 | 26         | 4,7  | 0,71                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0  | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Candida infection    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Candida infection    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2  | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0  | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2  | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                          |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |       |                      |        |               |        |                      |                      |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |       |       |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|-------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|----------------------|---------------|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|-------|-------|
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      |        | Relative Risk |        |                      |                      | Relative Risk |                                    |      |                      |                      |       |       |
|                             |                          |                   | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   |       |       |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00          | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016         | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86         | 1,0000                             | -    | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06  | 15,86 |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005         | 0,98   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,69         | 0,9909                             | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,21 |       |
| Infections and infestations | HIV infection            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Infections and infestations | HIV infection            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005         | 0,98   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,69         | 0,9909                             | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,21 |       |
| Infections and infestations | Hepatitis B              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis B              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis C              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Hepatitis C              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00          | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Infections and infestations | Herpes simplex           | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Herpes simplex           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Laryngitis               | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE            | NE                                 | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| Infections and infestations | Laryngitis               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00          | NE                                 |      |                      |                      |       |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



# Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |       |        |                      |   |       |      |                      |               |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |       |    |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|-------|--------|----------------------|---|-------|------|----------------------|---------------|-------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                             |                                       |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |       |        |                      | Relative Risk   |       |      |                      | Relative Risk |       |                                    |         |                      |                      |       |    |
|                             |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |                          |       |        |                      |   |       |      |                      |               |       |                                    |         |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis                           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 7,01  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,14          | 6,96  | 0,9871                             | 1,02    | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,19  |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE    | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE    | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,77 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005  | 0,005 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06          | 15,69 | 0,9909                             | 1,02    | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,21 |    |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 5          | 0,9 | 553                 | 76,7 | 7          | 1,3 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,22                     | 2,22  | -0,004 | Algorithm converged. | -0,016  | 0,008 | 0,70 | Algorithm converged. | 0,22          | 2,20  | 0,5449                             | 1,42    | Algorithm converged. | 0,45                 | 4,46  |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE    | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE    | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                                 | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infections and infestations | Rhinitis                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE            | NE    | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                                   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |        |   |   |    |    |                      |                      |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------|---|---|----|----|----------------------|----------------------|----|----|------------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|
|                             |                                   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |        | Absolute Risk Difference                      |   |    |    | Relative Risk        |                      |    |    | Relative Risk                      |                      |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Septic shock                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |                      | Algorithm converged. |    |    |                                    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Septic shock                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE                   | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                    | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |                      | Algorithm converged. |    |    |                                    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE                   | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Sinusitis                         | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 4          | 2,4 | 0,25                               | 0,03   | 2,22 | -0,018 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |    |    | Algorithm converged. |                      |    |    | Algorithm converged.               |                      |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis                         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 13         | 2,3 | 553                 | 76,7 | 18         | 3,3 | 0,70                               | 0,34   | 1,45 | -0,009 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |    |    | Algorithm converged. |                      |    |    | Algorithm converged.               |                      |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial               | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE                   | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |                      | Algorithm converged. |    |    |                                    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |                      | Algorithm converged. |    |    |                                    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE                   | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE                   | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                              |   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |      |       |    |    |    |    |
|--|---|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|
|  |   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |      |                      |                      |      |       |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 28.866761841 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection bacterial | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection bacterial | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,01  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 0,98          | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,96  | 0,9871                             | 1,02 | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,19 |       |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |                      |      |       |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 | 1,0000                             | -    | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |                      |      |       |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                              |                                  |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |                          |    |    |   |    |    |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |    |        |         |                      |                      |      |    |
|--|----------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|--------------------------|----|----|---|----|----|----|----|----|------------------------------------|----|------|----------------------|------|----|--------|---------|----------------------|----------------------|------|----|
|  |                                  |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    | Absolute Risk Difference |    |    | Relative Risk   |    |    |    |    |    | Relative Risk                      |    |      |                      |      |    |        |         |                      |                      |      |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |    |    |    |                                    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE                   |      |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                        | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |    |    |    |                                    |    | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |    |    |    |                                    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | NE | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |    |    |    |                                    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | -  | NE     | NE      | NE                   | NE                   |      |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |    |    |    |                                    |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE   | NE                   | NE   | -  | NE     | NE      | NE                   | NE                   |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients (N=730), Oseltamivir (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various adverse events like 'Injury, poisoning and procedural complications' and 'Investigations' across different regions and treatments.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |                                      |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |                      |                      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |       |
|-------------------|--------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|----------------------|----------------------|------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
| Investigations    | Blood urine present                  | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |                      | Relative Risk        |      |        |                                    |         |                      |                      |      |       |
|                   |                                      |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |                      |                      |      |        |                                    |         |                      |                      |      |       |
| Investigations    | Blood urine present                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations    | Blood urine present                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations    | C-reactive protein increased         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations    | C-reactive protein increased         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 8,88                     | 0,002  | Algorithm converged. | -0,006        | 0,010 | 1,48                 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,80   | 0,6691                             |         | 0,68                 | Algorithm converged. | 0,11 | 4,04  |
| Investigations    | Creatinine renal clearance increased | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Creatinine renal clearance increased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |                                    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Electrocardiogram abnormal           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Electrocardiogram abnormal           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >                                  | 999.99  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferase increased  | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,016        | 0,016 | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86  | 1,0000                             | -       | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferase increased  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 4          | 0,7 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 1,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36 | 10,83                    | 0,004  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,012 | 1,97                 | Algorithm converged. | 0,36 | 10,70  | 0,4333                             |         | 0,51                 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,76  |
| Investigations    | Hepatic enzyme increased             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Hepatic enzyme increased             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,15                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,011        | 0,003 | 0,33                 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,14   | 0,3337                             |         | 3,05                 | Algorithm converged. | 0,32 | 29,22 |
| Investigations    | Hepatitis B surface antigen          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Hepatitis B surface antigen          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     |                                    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Liver function test abnormal         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDEPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients (N=730), Osetlamivir (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Osetlamivir), and Relative Risk (Osetlamivir vs. Baloxavir Marboxil). Rows include various investigations like Platelet count abnormal, decreased, and increased, and Weight increased across different regions like Rest of the world and Asia.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                  |                                      | (N=730)           |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |               |        |                      |                      |                      |        |    |   |      |                      |      |       |
|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|--|--|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|---------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|----|---|------|----------------------|------|-------|
|                                    |                                      | Patients          |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |  |  | Relative Risk                      |                      |                      |      | Relative Risk |        |                      |                      |                      |        |    |   |      |                      |      |       |
| Investigations                     |                                      |                   |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |      |  |      |                          |        |  |  |                                    |                      |                      |      |               |        |                      |                      |                      |        |    |   |      |                      |      |       |
| Investigations                     | White blood cell count decreased     | Asia              | 168 | 23,0       | 0 | 0,0                 | 168 | 23,3       | 2 | 1,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999        |        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |    |   |      |                      |      |       |
| Investigations                     | White blood cell count decreased     | Rest of the world | 562 | 77,0       | 1 | 0,2                 | 553 | 76,7       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE            |        | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE     |    |   |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | Asia              | 168 | 23,0       | 5 | 3,0                 | 168 | 23,3       | 2 | 1,2                                | 2,55 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,49 | 13,31                    | 0,018  |  |  | Algorithm converged.               | -0,013               | 0,048                | 2,50 |               |        | Algorithm converged. | 0,49                 | 12,71                | 0,2693 |    | - | 0,40 | Algorithm converged. | 0,08 | 2,03  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | Rest of the world | 562 | 77,0       | 3 | 0,5                 | 553 | 76,7       | 6 | 1,1                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12 | 1,97                     | -0,006 |  |  | Algorithm converged.               | -0,016               | 0,005                | 0,49 |               |        | Algorithm converged. | 0,12                 | 1,96                 | 0,3141 |    |   | 2,03 | Algorithm converged. | 0,51 | 8,09  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | Asia              | 168 | 23,0       | 4 | 2,4                 | 168 | 23,3       | 1 | 0,6                                | 4,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45 | 36,83                    | 0,018  |  |  | Algorithm converged.               | -0,008               | 0,044                | 4,00 |               |        | Algorithm converged. | 0,45                 | 35,42                | 0,2128 |    |   | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,21  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite                   | Rest of the world | 562 | 77,0       | 0 | 0,0                 | 553 | 76,7       | 1 | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  |                                    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 |                      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00   | NE |   |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | Asia              | 168 | 23,0       | 1 | 0,6                 | 168 | 23,3       | 1 | 0,6                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12                    | 0,000  |  |  | Algorithm converged.               | -0,016               | 0,016                | 1,00 |               |        | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86                | 1,0000 |    |   | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                          | Rest of the world | 562 | 77,0       | 0 | 0,0                 | 553 | 76,7       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        |  |  |                                    | NE                   | NE                   | NE   | NE            |        |                      | NE                   | NE                   | NE     | NE |   |      | NE                   | NE   | NE    |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Asia              | 168 | 23,0       | 0 | 0,0                 | 168 | 23,3       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        |  |  |                                    | NE                   | NE                   | NE   | NE            |        |                      | NE                   | NE                   | NE     | NE |   |      | NE                   | NE   | NE    |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Rest of the world | 562 | 77,0       | 0 | 0,0                 | 553 | 76,7       | 1 | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  |  |                                    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 |                      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00   | NE |   |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                                 | Asia              | 168 | 23,0       | 0 | 0,0                 | 168 | 23,3       | 0 | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        |  |  |                                    | NE                   | NE                   | NE   | NE            |        |                      | NE                   | NE                   | NE     | NE |   |      | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |    |        |                          |  |      |        |               |        |    |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |      |        |    |    |                      |      |                      |                      |      |        |      |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
|---|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------|----|--------|--------------------------|--|------|--------|---------------|--------|----|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|------|--------|----|----|----------------------|------|----------------------|----------------------|------|--------|------|----|----|----------------------|------|-------|----------------------|------|-------|
| Disorders                                       | Condition             | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |        |    |        | Absolute Risk Difference |  |      |        | Relative Risk |        |    |        | Relative Risk                      |                      |                      |       |      |        |    |    |                      |      |                      |                      |      |        |      |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
|   |                       |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI | OR | 95% CI | OR                       | 95% CI   | OR   | 95% CI | OR            | 95% CI | OR | 95% CI |                                    |                      |                      |       |      |        |    |    |                      |      |                      |                      |      |        |      |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Gout                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               |        |    |        |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77  | 0,000         |        |    |        |                                    | Algorithm converged. | -0,005               | 0,005 | 0,98 |        |    |    | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69                | 0,9909               |      |        | 1,02 |    |    | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperammonaemia       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                       | NE   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE | NE | NE                   | NE   | NE    | NE                   |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperammonaemia       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |        |    |        |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |               | *      |    |        |                                    |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 |    |    | >999.99              |      |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | NE   |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypercholesterolaemia | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                       | NE   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE | NE | NE                   |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypercholesterolaemia | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |        |    |        |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |               | *      |    |        |                                    |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 |    |    | >999.99              |      |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | NE   |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                       | NE   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE | NE |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |        |    |        |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |               | *      |    |        |                                    |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |    |    | NE                   |      |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE   |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloraemia        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                       | NE   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloraemia        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |        |    |        |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |               | *      |    |        |                                    |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 |    |    | >999.99              |      |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | NE   |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE     | NE | NE     | NE                       | NE   | NE   | NE     | NE            | NE     | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |        |    |        |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |               | *      |    |        |                                    |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |    |    | NE                   |      |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE   |    |    |                      |      |       |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | 0,50                               |        |    |        |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,53   | -0,006        |        |    |        |                                    | Algorithm converged. | -0,026               | 0,014 | 0,50 |        |    |    |                      |      | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,46 | 0,5699 |      |    | -  | 2,00                 |      |       | Algorithm converged. | 0,18 | 21,85 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                           |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir                 |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |
|---|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|--|------|-------|--------------------------|--|--|---------------|--|--|---------------|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|
|   |                           |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio   |      |       | Absolute Risk Difference |  |  | Relative Risk |  |  | Relative Risk |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 6          | 1,1 | 553                 | 76,7 | 5          | 0,9 | 1,18   |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36 | 3,90  | 0,002                    |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE   |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00   |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12 | 0,000                    |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 4          | 0,7 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 3,96   |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44 | 35,51 | 0,005                    |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE   |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE   |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | *  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|   |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |  |      |       |                          |  |  |               |  |  |               |  |  |                                    |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |   |        |       |               |                      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|---|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|------------------------------------|----|---------|----------------------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|
|   |                   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |   |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                      |    |         |                      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
|   |                   |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |   |        |       |               |                      |      |      |                                    |    |         |                      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                             |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                   | Asia              | 168      | 23,0 | 4          | 2,4 | 168                 | 23,3 | 4          | 2,4 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 4,07 | 0,000                    | Algorithm converged.  | -0,033 | 0,033 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,25 | 3,93 | 1,0000                             |    | -       | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,25 | 3,93 |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 6          | 1,1 | 553                 | 76,7 | 11         | 2,0 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 1,45 | -0,009                   | Algorithm converged.  | -0,024 | 0,005 | 0,54          | Algorithm converged. | 0,20 | 1,44 | 0,2169                             |    | 1,86    | Algorithm converged. | 0,69                 | 5,00 |      |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                             |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region        |              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |                          |    |    |   |      |                      |      |    |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |    |    |
|--------------------------|--------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|--------------------------|----|----|---|------|----------------------|------|----|--------|------------------------------------|----------------------|------|----|----|
|                          |              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    | Absolute Risk Difference |    |    | Relative Risk   |      |                      |      |    |        | Relative Risk                      |                      |      |    |    |
|                          |              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |                          |    |    |   |      |                      |      |    |        |                                    |                      |      |    |    |
| Nervous system disorders | Paraesthesia | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders | Seizure      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE |
| Nervous system disorders | Seizure      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders | Somnolence   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE |
| Nervous system disorders | Somnolence   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders | Syncope      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE |
| Nervous system disorders | Syncope      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 28.866761841 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE |    |
| Nervous system disorders | Tremor       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE                       | NE | NE | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850182 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders | Tremor       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |        |                      |               |       |        |               |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |  |  |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|---------------|-------|--------|---------------|---------|----------------------|------------------------------------|-------|--|--|
| Psychiatric disorders       |                     | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      | Relative Risk |       |        | Relative Risk |         |                      |                                    |       |  |  |
|                             |                     |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |   |        |                      |               |       |        |               |         |                      |                                    |       |  |  |
| Psychiatric disorders       |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850107 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    |  |  |
| Psychiatric disorders       |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,43  | -0,002 | Algorithm converged. | -0,008        | 0,004 | 0,49   |               | 2,03    | Algorithm converged. | 0,18                               | 22,35 |  |  |
| Psychiatric disorders       | Anxiety             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |  |  |
| Psychiatric disorders       | Anxiety             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,005 | 0,98   |               | 1,02    | Algorithm converged. | 0,06                               | 16,21 |  |  |
| Psychiatric disorders       | Depression          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |  |  |
| Psychiatric disorders       | Depression          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    |  |  |
| Psychiatric disorders       | Insomnia            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850107 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    |  |  |
| Psychiatric disorders       | Insomnia            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE                                 | NE    |  |  |
| Renal and urinary disorders |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,016        | 0,016 | 1,00   |               | 1,00    | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,86 |  |  |
| Renal and urinary disorders |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 8,88  | 0,002  | Algorithm converged. | -0,006        | 0,010 | 1,48   |               | 0,68    | Algorithm converged. | 0,11                               | 4,04  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                        |                        |                   | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |  |  |  |               |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------------|---|------------|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|------------------------------------|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |                        |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            | with Event |   | Odds Ratio |                                    |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |                                    | Relative Risk |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Acute kidney injury    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Dysuria                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Dysuria                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria             | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Renal and urinary disorders              | Haematuria             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Reproductive system and breast disorders |                        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Reproductive system and breast disorders |                        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                        |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |                                    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |      |   |        |                      |    |                      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |      |                      |        |    |         |                      |                      |        |      |                      |                      |    |  |      |      |      |
|---|---------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|------|---|--------|----------------------|----|----------------------|----|------------------------------------|-------|------|----------------------|--------|----|---------|----------------------|----------------------|--------|------|----------------------|----------------------|----|--|------|------|------|
|   |                                       |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |      |   |        | Relative Risk        |    |                      |    | Relative Risk                      |       |      |                      |        |    |         |                      |                      |        |      |                      |                      |    |  |      |      |      |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE     | -  | NE      | NE                   | NE                   | NE     |      |                      |                      |    |  |      |      |      |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |    | Algorithm converged. |    |                                    |       | NE   | Algorithm converged. |        |    |         |                      |                      |        |      |                      |                      |    |  |      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3 | 3          | 1,8 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,11 | 4,02  | -0,006 | Algorithm converged. |    |                      |    | -0,032                             | 0,020 | 0,67 | Algorithm converged. |        |    |         | 0,11                 | 3,94                 | 0,6546 | -    | 1,50                 | Algorithm converged. |    |  |      | 0,25 | 8,86 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 16         | 2,8 | 553                 | 76,7 | 9          | 1,6 | 1,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,78 | 4,04  | 0,012  | Algorithm converged. |    |                      |    | -0,005                             | 0,030 | 1,75 | Algorithm converged. |        |    |         | 0,78                 | 3,93                 | 0,1750 | 0,57 | Algorithm converged. |                      |    |  | 0,25 | 1,28 |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |    | Algorithm converged. |    |                                    |       | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. |                      |        |      | 0,00                 | NE                   |    |  |      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   |                      |    |  |      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |    | Algorithm converged. |    |                                    |       | NE   | Algorithm converged. |        |    |         | NE                   | Algorithm converged. |        |      |                      | NE                   | NE |  |      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,16 | 3,31  | -0,002 | Algorithm converged. |    |                      |    | -0,011                             | 0,007 | 0,74 | Algorithm converged. |        |    |         | 0,17                 | 3,28                 | 0,6899 | 1,36 | Algorithm converged. |                      |    |  | 0,30 | 6,03 |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   |                      |    |  |      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 28.866761938 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |    | Algorithm converged. |    |                                    |       | NE   | Algorithm converged. |        |    |         | NE                   | Algorithm converged. |        |      |                      | NE                   | NE |  |      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   |                      |    |  |      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 1,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |    |                          | 0,18 | 21,80   | 0,002  | Algorithm converged. |    |                      |    | -0,004                             | 0,008 | 1,97 | Algorithm converged. |        |    |         | 0,18                 | 21,64                | 0,5800 | 0,51 | Algorithm converged. |                      |    |  | 0,05 | 5,59 |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                           |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|---------|----------------------|------------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|
|   |                           |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |         |                      | Relative Risk                      |      |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE | -  | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -       | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 28.866762035 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -       | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 |         |                      | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer               | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |                      |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |         |                      |               |    |      |                      |      |       |
|---|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|------------------------------------|----------------------|---------|----------------------|---------------|----|------|----------------------|------|-------|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Adverse Event                | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk                      |                      |         |                      | Relative Risk |    |      |                      |      |       |
|   |                              |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI   | Lower | Upper   | Lower                    | Upper                | Lower  | Upper | Lower                              | Upper                | Lower   | Upper                |               |    |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746849956 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999                             | -                    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00          | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06  | 16,12   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00                               | Algorithm converged. | 0,06    | 15,86                | 1,0000        | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999                             | -                    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00          | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE      | NE                   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |            |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |        |                      |               |       |        |                      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |      |      |
|---|------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|---------------|-------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|------|------|
|   |            |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      | Relative Risk |       |        | Relative Risk        |                      |                      |                                    |      |                      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE                   |                                    |      |                      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 1,48                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 8,88  | 0,002  | Algorithm converged. | -0,006        | 0,010 | 1,48   | Algorithm converged. | 0,25                 | 8,80                 | 0,6691                             | 0,68 | Algorithm converged. | 0,11                 | 4,04 |      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |            | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3 | 3          | 1,8 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 4,02  | -0,006 | Algorithm converged. | -0,032        | 0,020 | 0,67   | Algorithm converged. | 0,11                 | 3,94                 | 0,6546                             | -    | 1,50                 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,86 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 5          | 0,9 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 6,92  | 0,003  | Algorithm converged. | -0,006        | 0,013 | 1,64   | Algorithm converged. | 0,39                 | 6,83                 | 0,4967                             | 0,61 | Algorithm converged. | 0,15                 | 2,54 |      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |      |                      |                      |      |      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |      |                      |                      |      |      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746849881 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |                      |      |      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any AEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                      |               |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseletamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseletamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |         |                      | Oseletamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|---------------|-------------------|----------|------|------------|-----|----------------------|------|------------|-----|-------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|---------|----------------------|-------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |               |                   | Patients |      | with Event |     | Patients             |      | with Event |     | Odds Ratio                          |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |         |                      | Relative Risk                       |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                  | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                  | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | -  | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                  | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                   | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                  | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                   | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                  | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                  | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                  | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                   | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746849881 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                                | NE   | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                  | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                   | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                  | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                   | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                  | 76,7 | 1          | 0,2 | 2,96                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 28,56   | 0,004                    | Algorithm converged. | -0,003 | 0,011 | 2,95          | Algorithm converged. | 0,31    | 28,29                | 0,3479                              | 0,34 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,25  |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                  | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                   | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                                | NE   | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                  | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                   | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Surgical and medical procedures        |               | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                  | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                  | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Surgical and medical procedures        |               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                  | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06    | 15,69                | 0,9909                              | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk. Rows include Surgical and medical procedures (Circumcision, Sinus operation), Vascular disorders (Hot flush, Hypertension, Hypotension, Orthostatic hypertension) across Asia and Rest of the world.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                                      |                              |       | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |   |              |               |              |              |                |                               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |      |  |
|--------------------------------------|------------------------------|-------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|------|--|
|                                      |                              |       | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |   |              | Relative Risk |              |              |                |                               | Relative Risk                      |              |              |      |  |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term        | Level | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk                      | 95% Lower CL | 95% Upper CL |      |  |
| Blood and lymphatic system disorders |                              | n/a   | 730      | 100,0 | 7          | 1,0 | 721                 | 100,0 | 5          | 0,7 | 1,39                               |  |              | 0,003                    |   |              | 1,38          |              |              | 0,5784         | NE                            | 0,72                               |              | 0,23         | 2,27 |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                      | n/a   | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 3          | 0,4 | 0,66                               | 0,11   | 3,95         | -0,001                   |   |              | 0,66          |              |              | 0,6466         | NE                            | 1,52                               |              | 0,25         | 9,06 |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia      | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE           |              |                | NE                            |                                    | NE           |              | NE   |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia                  | n/a   | 730      | 100,0 | 3          | 0,4 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 2,97                               | 0,31   | 28,62        | 0,003                    |   |              | 2,96          |              |              | 0,3464         | NE                            | 0,34                               |              | 0,04         | 3,24 |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia             | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE           |              |                | NE                            |                                    | NE           |              | NE   |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |              |               | 0,00         |              |                | >999.99                       |                                    | NE           |              | 0,00 |  |
| Cardiac disorders                    |                              | n/a   | 730      | 100,0 | 3          | 0,4 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 2,97                               | 0,31   | 28,62        | 0,003                    |   |              | 2,96          |              |              | 0,3464         | NE                            | 0,34                               |              | 0,04         | 3,24 |  |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE           |              |                | NE                            |                                    | NE           |              | NE   |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |  |                      |   |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |                      |      |                      |        |    |        |                      |         |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|-------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|--|----------------------|---|-------|------------------------------------|--|----------------------|------|----------------------|--------|----|--------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             |                   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |  |                      | Relative Risk   |       |                                    |  | Relative Risk        |      |                      |        |    |        |                      |         |                      |                      |    |    |
|                             |                   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |      |  |      |                          |       |  |                      |   |       |                                    |  |                      |      |                      |        |    |        |                      |         |                      |                      |    |    |
| Cardiac disorders           | Palpitations      | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                                    |  |                      | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       | 0,00                               |  |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999 | NE                   | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Cardiac disorders           | Tachycardia       | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                                    |  |                      | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Ear and labyrinth disorders |                   | n/a      | 730 | 100,0      | 4 | 0,5                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 3,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44 | 35,58                    | 0,004 |  | Algorithm converged. | -0,002  | 0,010 | 3,95                               |  | Algorithm converged. | 0,44 | 35,26                | 0,2186 | NE | 0,25   | Algorithm converged. | 0,03    | 2,26                 |                      |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort    | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                                    |  |                      | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain          | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       |                                    |  |                      | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE | NE     | NE                   | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                         | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |       |        |                      |        |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |       |         |                      |      |                      |      |       |
|-----------------------------|-------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|-------|--------|----------------------|--------|----------------------|------|------------------------------------|--------|-------|---------|----------------------|------|----------------------|------|-------|
|                             |                         | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |       |        | Relative Risk        |        |                      |      | Relative Risk                      |        |       |         |                      |      |                      |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE    | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |       |
| Eye disorders               |                         | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 2  | 0,3                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 5,45  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,006 | 0,003                | 0,49 | Algorithm converged.               | 0,04   | 5,43  | 0,5642  | NE                   | 2,02 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,28 |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,82 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004                | 0,99 | Algorithm converged.               | 0,06   | 15,76 | 0,9930  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Gastrointestinal disorders  |                         | n/a      | 730 | 100,0      | 38 | 5,2                 | 721 | 100,0      | 44 | 6,1                                | 0,84 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,54                     | 1,32  | -0,009 | Algorithm converged. | -0,033 | 0,015                | 0,85 | Algorithm converged.               | 0,56   | 1,30  | 0,4599  | NE                   | 1,17 | Algorithm converged. | 0,77 | 1,79  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE    | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain          | n/a      | 730 | 100,0      | 3  | 0,4                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 2,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 28,62 | 0,003  | Algorithm converged. | -0,003 | 0,008                | 2,96 | Algorithm converged.               | 0,31   | 28,42 | 0,3464  | NE                   | 0,34 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,24  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |                                     |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |      |  |  |  |  |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |                      |    |    |
|--|-------------------------------------|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|------------------------------------|----|------|----------------------|------|------|--|--|--|--|----------------------|----------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
|  |                                     |     | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                      |    |      |                      |      |      |  |  |  |  |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |                      |    |    |
|  |                                     |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                    |    |      |                      |      |      |  |  |  |  |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                          | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                    |    |      |                      |      |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                            | n/a | 730      | 100,0 | 7          | 1,0 | 721                 | 100,0 | 9          | 1,2 | 0,77                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28 | 2,07 | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,014 | 0,008 | 0,77          | Algorithm converged. | 0,29 | 2,05 | 0,5988                             | NE | 1,30 | Algorithm converged. | 0,49 | 3,48 |  |  |  |  |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |                      |    |    |
| General disorders and administration site conditions |                                     | n/a | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,03 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,99          | Algorithm converged. | 0,14 | 6,99 | 0,9901                             | NE | 1,01 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,17 |  |  |  |  |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |                      |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                    |    |      |                      |      |      |  |  |  |  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                    |    |      |                      |      |      |  |  |  |  |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                    |    |      |                      |      |      |  |  |  |  |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | NE      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain           | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      |                                    |    |      |                      |      |      |  |  |  |  |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                           | (N=730)  |     |       |            |     |     | Oseltamivir (N=721) |    |     |            |  |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |                      |   |                          |      |                      |                      |               |        |        |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |       |    |
|-----------------------------|---------------------------|----------|-----|-------|------------|-----|-----|---------------------|----|-----|------------|--|------|------------------------------------|--------|----------------------|---|--------------------------|------|----------------------|----------------------|---------------|--------|--------|------|------------------------------------|----------------------|-------|----|
|                             |                           | Patients |     |       | With Event |     |     | Patients            |    |     | With Event |  |      | Odds Ratio                         |        |                      |   | Absolute Risk Difference |      |                      |                      | Relative Risk |        |        |      | Relative Risk                      |                      |       |    |
|                             |                           |          |     |       |            |     |     |                     |    |     |            |  |      |                                    |        |                      |   |                          |      |                      |                      |               |        |        |      |                                    |                      |       |    |
| Hepatobiliary disorders     |                           | n/a      | 730 | 100,0 | 2          | 0,3 | 721 | 100,0               | 1  | 0,1 | 1,98       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,86                              | 0,001  | Algorithm converged. | -0,003  | 0,006                    | 1,98 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,74         | 0,5780 | NE     | 0,51 | Algorithm converged.               | 0,05                 | 5,57  |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis            | n/a      | 730 | 100,0 | 1          | 0,1 | 721 | 100,0               | 0  | 0,0 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                                    |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |      | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE     | NE   | NE                                 | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatic function abnormal | n/a      | 730 | 100,0 | 1          | 0,1 | 721 | 100,0               | 1  | 0,1 | 0,99       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                              | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004  | 0,004                    | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,76         | 0,9930 | NE     | 1,01 | Algorithm converged.               | 0,06                 | 16,16 |    |
| Infections and infestations |                           | n/a      | 730 | 100,0 | 22         | 3,0 | 721 | 100,0               | 39 | 5,4 | 0,54       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32 | 0,93                               | -0,024 | Algorithm converged. | -0,045  | -0,003                   | 0,56 | Algorithm converged. | 0,33                 | 0,93          | 0,0253 | NE     | 1,79 | Algorithm converged.               | 1,08                 | 3,00  |    |
| Infections and infestations | Bronchitis                | n/a      | 730 | 100,0 | 7          | 1,0 | 721 | 100,0               | 14 | 1,9 | 0,49       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 1,22                               | -0,010 | Algorithm converged. | -0,022  | 0,002                    | 0,49 | Algorithm converged. | 0,20                 | 1,22          | 0,1250 | NE     | 2,02 | Algorithm converged.               | 0,82                 | 4,99  |    |
| Infections and infestations | Candida infection         | n/a      | 730 | 100,0 | 0          | 0,0 | 721 | 100,0               | 1  | 0,1 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                                    |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 90.641659425 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations | Conjunctivitis            | n/a      | 730 | 100,0 | 0          | 0,0 | 721 | 100,0               | 1  | 0,1 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                                    |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 90.641659425 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis           | n/a      | 730 | 100,0 | 0          | 0,0 | 721 | 100,0               | 1  | 0,1 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                                    |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                                       |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------|-------|------------------------------------|--|----|------|----------------------|------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                                       |     | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      |                      |      |       | Relative Risk                      |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infestations                |                                       |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Hepatitis C                           | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection     | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                       | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,45                     | -0,001 | Algorithm converged. | -0,006        | 0,003 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,43  | 0,5642                             |  | NE | 2,02 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,28 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                      | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004        | 0,004 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,76 | 0,9930                             |  | NE | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Otitis media                          | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 4          | 0,6 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,21                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,010        | 0,002 | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,20  | 0,2104                             |  | NE | 4,05 | Algorithm converged. | 0,45 | 36,15 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis                           | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004        | 0,004 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,76 | 0,9930                             |  | NE | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | n/a | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 3          | 0,4 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 3,95                     | -0,001 | Algorithm converged. | -0,007        | 0,005 | 0,66 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,93  | 0,6466                             |  | NE | 1,52 | Algorithm converged. | 0,25 | 9,06  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |  |    |      |                      |      |       |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                                   | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |      |        |                      |   |       |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |        |    |      |                      |                      |       |    |        |    |         |                      |                      |    |    |
|--|-----------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|------|--------|----------------------|---|-------|------|------------------------------------|------|------|--------|----|------|----------------------|----------------------|-------|----|--------|----|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|  |                                   | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |      |        | Relative Risk        |   |       |      | Relative Risk                      |      |      |        |    |      |                      |                      |       |    |        |    |         |                      |                      |    |    |
|  |                                   |          |     |            |    |                     |     |            |    |                                    |      |  |                          |      |        |                      |   |       |      |                                    |      |      |        |    |      |                      |                      |       |    |        |    |         |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations                    | Sinobronchitis                    | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      |                                    |      |      |        |    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Sinusitis                         | n/a      | 730 | 100,0      | 10 | 1,4                 | 721 | 100,0      | 16 | 2,2                                | 0,61 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,36 | -0,008 | Algorithm converged. | -0,022  | 0,005 | 0,62 | Algorithm converged.               | 0,28 | 1,35 | 0,2274 | NE | 1,62 | Algorithm converged. | 0,74                 | 3,55  |    |        |    |         |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection | n/a      | 730 | 100,0      | 2  | 0,3                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      |                                    |      |      |        |    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 2  | 0,3                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 5,45 | -0,001 | Algorithm converged. | -0,006  | 0,003 | 0,49 | Algorithm converged.               | 0,04 | 5,43 | 0,5642 | NE | 2,02 | Algorithm converged. | 0,18                 | 22,28 |    |        |    |         |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      |                                    |      |      |        |    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      |                                    |      |      |        |    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      |                                    |      |      |        |    |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All  |                                      | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |        |   |               |  |        |                      |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |        |       |         |                      |      |                      |      |    |      |       |
|--|--------------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|--------|---|---------------|--|--------|----------------------|------|----------------------|------------------------------------|----|--------|-------|---------|----------------------|------|----------------------|------|----|------|-------|
|  |                                      | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |        |   | Relative Risk |  |        | Relative Risk        |      |                      |                                    |    |        |       |         |                      |      |                      |      |    |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                            | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |  | 0,00   | Algorithm converged. |      |                      | 0,00                               | NE | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. |      |                      | 0,00 | NE |      |       |
| Investigations                                 |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 18 | 2,5                 | 721 | 100,0      | 26 | 3,6                                | 0,68 | 0,37   | 1,24                     | -0,011 | Algorithm converged.  |               |  | -0,029 | 0,006                | 0,68 | Algorithm converged. |                                    |    | 0,38   | 1,24  | 0,2083  | NE                   | 1,46 | Algorithm converged. |      |    | 0,81 | 2,64  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | n/a      | 730 | 100,0      | 7  | 1,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 6,97 | 0,86   | 56,79                    | 0,008  | Algorithm converged.  |               |  | 0,001  | 0,016                | 6,91 | Algorithm converged. |                                    |    | 0,85   | 56,05 | 0,0702  | NE                   | 0,14 | Algorithm converged. |      |    | 0,02 | 1,17  |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | n/a      | 730 | 100,0      | 3  | 0,4                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 2,97 | 0,31   | 28,62                    | 0,003  | Algorithm converged.  |               |  | -0,003 | 0,008                | 2,96 | Algorithm converged. |                                    |    | 0,31   | 28,42 | 0,3464  | NE                   | 0,34 | Algorithm converged. |      |    | 0,04 | 3,24  |
| Investigations                                 | Blood alkaline phosphatase increased | n/a      | 730 | 100,0      | 4  | 0,5                 | 721 | 100,0      | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |  | NE     | Algorithm converged. |      |                      | NE                                 | NE | NE     | NE    | NE      | Algorithm converged. |      |                      | NE   | NE |      |       |
| Investigations                                 | Blood bilirubin increased            | n/a      | 730 | 100,0      | 1  | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | 0,99 | 0,06   | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged.  |               |  | -0,004 | 0,004                | 0,99 | Algorithm converged. |                                    |    | 0,06   | 15,76 | 0,9930  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. |      |    | 0,06 | 16,16 |
| Investigations                                 | Blood calcium decreased              | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |  | 0,00   | Algorithm converged. |      |                      | 0,00                               | NE | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. |      |                      | 0,00 | NE |      |       |
| Investigations                                 | Blood calcium increased              | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |               |  | 0,00   | Algorithm converged. |      |                      | 0,00                               | NE | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. |      |                      | 0,00 | NE |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                |                                   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |      |                          |   |      |  |               |                      |  |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |  |  |  |
|----------------|-----------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|--|--|------|--------------------------|---|------|--|---------------|----------------------|--|--|--|--|------------------------------------|----------------------|--|--|--|
|                |                                   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |  |  |      | Absolute Risk Difference |   |      |  | Relative Risk |                      |  |  |  |  | Relative Risk                      |                      |  |  |  |
| Investigations |                                   | n/a      |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |  |  |      |                          |   |      |  |               |                      |  |  |  |  |                                    |                      |  |  |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *  |  |      |                          |   |      |  |               |                      |  |  |  |  |                                    |                      |  |  |  |
|                |                                   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |  |               | Algorithm converged. |  |  |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *  |  |      |                          |   | 0,00 |  |               |                      |  |  |  |  |                                    |                      |  |  |  |
|                |                                   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |  |               | Algorithm converged. |  |  |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *  |  |      |                          |   | 0,00 |  |               |                      |  |  |  |  |                                    |                      |  |  |  |
|                |                                   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 90.641659425 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |  |               | Algorithm converged. |  |  |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Investigations | Blood uric acid increased         | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *  |  |      |                          |   |      |  |               |                      |  |  |  |  |                                    |                      |  |  |  |
|                |                                   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |  |               | Algorithm converged. |  |  |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Investigations | Blood urine present               | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | *  |  |      |                          |   | 0,00 |  |               |                      |  |  |  |  |                                    |                      |  |  |  |
|                |                                   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |      |  |               | Algorithm converged. |  |  |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |
| Investigations | C-reactive protein increased      | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,66   |  | 0,11 | 3,95                     | -0,001  |      |  |               |                      |  |  |  |  |                                    |                      |  |  |  |
|                |                                   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |      |                          | Algorithm converged.  |      |  |               | Algorithm converged. |  |  |  |  |                                    | Algorithm converged. |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                |                                      | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |     |       |                          | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |        |                      |        |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
|----------------|--------------------------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|-----|-------|--------------------------|------------------------------------|------|--|------|---|--------|----------------------|--------|-------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----|------|----------------------|------|-------|
|                |                                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |     |       | Absolute Risk Difference |                                    |      | Relative Risk                                      |      |   |        | Relative Risk        |        |       |        |                                    |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | n/a      | 730        | 100,0    | 1          | 0,1                 | 721 | 100,0 | 0                        | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE   |                      |      |       |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 3                        | 0,4                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |      |                      |      |       |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | n/a      | 730        | 100,0    | 4          | 0,5                 | 721 | 100,0 | 1                        | 0,1                                | 3,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44 | 35,58   | 0,004  | Algorithm converged. | -0,002 | 0,010 | 3,95   | Algorithm converged.               | 0,44    | 35,26                | 0,2186               | NE | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,26  |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 1                        | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |      |                      |      |       |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen          | n/a      | 730        | 100,0    | 1          | 0,1                 | 721 | 100,0 | 0                        | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |      |                      |      |       |
| Investigations | Liver function test abnormal         | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 1                        | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |      |                      |      |       |
| Investigations | Liver function test increased        | n/a      | 730        | 100,0    | 1          | 0,1                 | 721 | 100,0 | 4                        | 0,6                                | 0,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,21  | -0,004 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,002 | 0,25   | Algorithm converged.               | 0,03    | 2,20                 | 0,2104               | NE | 4,05 | Algorithm converged. | 0,45 | 36,15 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Patients, With Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Osetamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include investigations for lymphocyte count decreased, neutrophil count increased, platelet count abnormal, platelet count decreased, red blood cell count decreased, and transaminases increased.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

Table with columns for Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and warnings. Rows include investigations like 'Weight increased', 'White blood cell count decreased', and 'Metabolism and nutrition disorders' such as 'Hypercholesterolaemia'.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                          |            | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |  |                          |  |  |  |   |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |    |        |    |         |                      |      |    |
|--------------------------|------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|--|--------------------------|--|--|--|---|--|--|--|------------------------------------|------|----------------------|------|----|--------|----|---------|----------------------|------|----|
|                          |            | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk   |  |  |  | Relative Risk                      |      |                      |      |    |        |    |         |                      |      |    |
| Nervous system disorders | Somnolence | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders | Syncope    | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  |                                    | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Tremor     | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    |            | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    | Depression | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |            | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |                      |        |   |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |      |
|---|------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|---|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|------|
|   |            | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |        | Relative Risk   |      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |         |                      |      |      |
| Psychiatric disorders                           | Insomnia   | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Renal and urinary disorders                     |            | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,86                    | 0,001 | Algorithm converged. | -0,003 | 0,006   | 1,98 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,74                              | 0,5780 | NE | 0,51    | Algorithm converged. | 0,05 | 5,57 |
| Renal and urinary disorders                     | Dysuria    | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE   |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE   |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |            | n/a      | 730 | 100,0      | 6 | 0,8                 | 721 | 100,0      | 5 | 0,7                                | 1,19 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,36 | 3,91                     | 0,001 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,010   | 1,19 | Algorithm converged. | 0,36 | 3,87                               | 0,7782 | NE | 0,84    | Algorithm converged. | 0,26 | 2,75 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma     | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All   |                              |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |                          |                      |                      |   |       |                      |                      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |      |
|---|------------------------------|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|--------------------------|----------------------|----------------------|---|-------|----------------------|----------------------|-------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|------|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                    | n/a | Patients |       | With Event |     | Patients            |       | With Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference |                      |                      | Relative Risk   |       |                      | Relative Risk        |       |        |                                    |         |                      |                      |      |      |
|   |                              |     | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 1,98                               | 0,18   | 21,86 | 0,001                    | Algorithm converged. | -0,003               | 0,006   | 1,98  | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,74 | 0,5780 | NE                                 | 0,51    | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,57 |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE    | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | n/a | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14  | 7,03                     | 0,000                | Algorithm converged. | -0,005  | 0,005 | 0,99                 | Algorithm converged. | 0,14  | 6,99   | 0,9901                             | NE      | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,17 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | n/a | 730      | 100,0 | 5          | 0,7 | 721                 | 100,0 | 6          | 0,8 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25  | 2,70                     | -0,001               | Algorithm converged. | -0,010  | 0,007 | 0,82                 | Algorithm converged. | 0,25  | 2,68   | 0,7468                             | NE      | 1,21                 | Algorithm converged. | 0,37 | 3,96 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne                         | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |                      | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |                | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |  |    |                      |                      |       |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |                      |      |       |        |    |      |  |  |                      |   |   |   |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |    |  |
|--|----------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|--|----|----------------------|----------------------|-------|------|------------------------------------|--|----------------------|------|-------|--------|----|------|--|--|----------------------|---|---|---|----------------------|----------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|----|--|
|  |                | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |  |    | Relative Risk        |                      |       |      | Relative Risk                      |  |                      |      |       |        |    |      |  |  |                      |   |   |   |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |    |  |
| System Organ Class                     | Preferred Term | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    |  |      |                          |       |  |    |                      |                      |       |      |                                    |  |                      |      |       |        |    |      |  |  |                      |   |   |   |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis     | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  |    |                      |                      |       |      |                                    |  |                      |      |       |        |    |      |  |  |                      |   |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 | NE      | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema         | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  |    |                      |                      |       |      |                                    |  |                      |      |       |        |    |      |  |  |                      |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | NE     | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis  | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  | NE |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                                 |  |                      |      | NE    | NE     |    |      |  |  |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 92.086199886 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |   |   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |    |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats   | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  | NE |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE                                 |  |                      |      | NE    | NE     |    |      |  |  |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |   |   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |    |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus       | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000 |  |    | Algorithm converged. | -0,004               | 0,004 | 0,99 |                                    |  | Algorithm converged. | 0,06 | 15,76 | 0,9930 | NE | 1,01 |  |  | Algorithm converged. | 0,06  | 16,16   |   |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash           | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 2,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 28,62                    | 0,003 |  |    | Algorithm converged. | -0,003               | 0,008 | 2,96 |                                    |  | Algorithm converged. | 0,31 | 28,42 | 0,3464 | NE | 0,34 |  |  | Algorithm converged. | 0,04  | 3,24  |   |                      |                      |      |        |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |  |    |                      |                      |       |      |                                    |  |                      |      |       |        |    |      |  |  |                      |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | NE     | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                    |              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |       |
|--------------------|--------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|
|                    |              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |         |                      |      |       |
| Vascular disorders |              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 4 | 0,6                                | 0,25 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,21                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,002         | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,20                               | 0,2104 | NE | 4,05    | Algorithm converged. | 0,45 | 36,15 |
| Vascular disorders | Hot flush    | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004         | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,76                              | 0,9930 | NE | 1,01    | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |
| Vascular disorders | Hypertension | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |      |                                    |        | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDI70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_ae\_soc\_sq\_AEG1\_SEAB.xls  
 09JUN2020 19:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                         |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |  |               |              |               |                      |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                      |                    |              |              |    |      |                      |                      |       |    |
|--------------------------------------|-------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|---------------|--------------|---------------|----------------------|---|------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|----|------|----------------------|----------------------|-------|----|
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term   | Level  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |  | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk   |                                    |                |                               |                      |                    |              |              |    |      |                      |                      |       |    |
|                                      |                         |        | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |      |                      |                      |       |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,91                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13          | 6,51         | -0,001        | Algorithm converged. | -0,013  | 0,012                              | 0,91           | Algorithm converged.          | 0,13                 | 6,43               | 0,9262       |              | -  | 1,10 | Algorithm converged. | 0,16                 | 7,74  |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | Female | 401      | 54,9 | 5          | 1,2 | 421                 | 58,4 | 3          | 0,7 | 1,76                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42          | 7,41         | 0,005         | Algorithm converged. | -0,008  | 0,019                              | 1,75           | Algorithm converged.          | 0,42                 | 7,27               | 0,4415       |              |    | 0,57 | Algorithm converged. | 0,14                 | 2,38  |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06          | 14,64        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,009  | 0,009                              | 0,91           | Algorithm converged.          | 0,06                 | 14,51              | 0,9479       |              | -  | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 0,52                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05          | 5,80         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,010  | 0,006                              | 0,52           | Algorithm converged.          | 0,05                 | 5,77               | 0,5981       |              |    | 1,90 | Algorithm converged. | 0,17                 | 20,93 |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |              |                          |               |  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              |               |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                    |                | NE                            | Algorithm converged. | NE                 | NE           | NE           |    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              |               |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                                    |                | 0,00                          | Algorithm converged. | 0,00               | NE           | 0,9999       |    | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | Female | 401      | 54,9 | 3          | 0,7 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              |               |                      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                                    |                | NE                            | Algorithm converged. | NE                 | NE           | NE           |    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |               |              |               |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |                | NE                            | Algorithm converged. | NE                 | NE           | NE           |    | -    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |              |                          |               |  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |              |                          |               |  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE                                 | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                  |                              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |                          |                      |        |        |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |               |                      |                      |                      |      |      |
|--------------------------------------|------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|----------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|
|                                      |                              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk        |                      |                                    |        | Relative Risk |                      |                      |                      |      |      |
| Event                                | Characteristic               | N        | %   | n          | % | N                   | %   | n          | % | OR                                 | 95% CI | RD   | 95% CI | RR                       | 95% CI               | RR     | 95% CI | RR                   | 95% CI               | RR                                 | 95% CI |               |                      |                      |                      |      |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 2 | 0,5                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |                      |        | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |      |
| Cardiac disorders                    |                              | Male     | 329 | 45,1       | 2 | 0,6                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 1,83   | 0,16   | 20,27  | 0,003                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,013  | 1,82                 | Algorithm converged. | 0,17                               | 20,01  | 0,6230        | -                    | 0,55                 | Algorithm converged. | 0,05 | 6,02 |
| Cardiac disorders                    |                              | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |                      |        | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |                      |        | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |                      |        | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |                      |        | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 | 0,9999 | -             | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Cardiac disorders                    | Tachycardia                  | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          |                      |        | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Cardiac disorders                    | Tachycardia                  | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Ear and labyrinth disorders          |                              | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE            | -                    | NE                   | NE                   | NE   | NE   |
| Ear and labyrinth disorders          |                              | Female   | 401 | 54,9       | 4 | 1,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 4,23   | 0,47   | 38,02  | 0,008                    | Algorithm converged. | -0,003 | 0,018  | 4,20                 | Algorithm converged. | 0,47                               | 37,41  | 0,1985        | 0,24                 | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,12 |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                         |          | (N=730)    |      |    |          | Oseltamivir (N=721) |      |    |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |        |                      |        |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |         |                      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |  |
|-----------------------------|-------------------------|----------|------------|------|----|----------|---------------------|------|----|------------|------------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|--------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                             |                         | Patients | with Event |      |    | Patients | with Event          |      |    | Odds Ratio |                                    | Absolute Risk Difference                           |      |   |        | Relative Risk        |        |        |         | Relative Risk        |                                    |       |        |         |                      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort          | Male     | 329        | 45,1 | 0  | 0,0      | 300                 | 41,6 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    | NE | NE | NE | NE |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort          | Female   | 401        | 54,9 | 1  | 0,2      | 421                 | 58,4 | 0  | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | +    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Male     | 329        | 45,1 | 0  | 0,0      | 300                 | 41,6 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                | Female   | 401        | 54,9 | 3  | 0,7      | 421                 | 58,4 | 0  | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | +    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | Male     | 329        | 45,1 | 0  | 0,0      | 300                 | 41,6 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | Female   | 401        | 54,9 | 0  | 0,0      | 421                 | 58,4 | 1  | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | +    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00   | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | Male     | 329        | 45,1 | 0  | 0,0      | 300                 | 41,6 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | Female   | 401        | 54,9 | 1  | 0,2      | 421                 | 58,4 | 0  | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | +    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | Algorithm converged. | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Eye disorders               |                         | Male     | 329        | 45,1 | 1  | 0,3      | 300                 | 41,6 | 2  | 0,7        | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,04  | -0,004 | Algorithm converged. | -0,015 | 0,007  | 0,46    | Algorithm converged. | 0,04                               | 5,00  | 0,5204 | -       | 2,19                 | Algorithm converged. | 0,20 | 24,07 |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Eye disorders               |                         | Female   | 401        | 54,9 | 0  | 0,0      | 421                 | 58,4 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Male     | 329        | 45,1 | 1  | 0,3      | 300                 | 41,6 | 1  | 0,3        | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009  | 0,91    | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479 | -       | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Female   | 401        | 54,9 | 0  | 0,0      | 421                 | 58,4 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | Male     | 329        | 45,1 | 0  | 0,0      | 300                 | 41,6 | 1  | 0,3        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | +    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00   | 0,00                 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | Female   | 401        | 54,9 | 0  | 0,0      | 421                 | 58,4 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Male     | 329        | 45,1 | 13 | 4,0      | 300                 | 41,6 | 12 | 4,0        | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44 | 2,20  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,031 | 0,030  | 0,99    | Algorithm converged. | 0,46                               | 2,13  | 0,9751 | 0,6917  | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,47 | 2,18  |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Female   | 401        | 54,9 | 25 | 6,2      | 421                 | 58,4 | 32 | 7,6        | 0,81                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,47 | 1,39  | -0,014 | Algorithm converged. | -0,048 | 0,021  | 0,82    | Algorithm converged. | 0,50                               | 1,36  | 0,4418 |         | 1,22                 | Algorithm converged. | 0,74 | 2,02  |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | Male     | 329        | 45,1 | 0  | 0,0      | 300                 | 41,6 | 0  | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                      |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |     |    |                          |       |        |                      |                      |       |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |                      |      |      |
|----------------------------|----------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-----|----|--------------------------|-------|--------|----------------------|----------------------|-------|------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|----------------------|------|------|
|                            |                      |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |     |    | Absolute Risk Difference |       |        |                      | Relative Risk        |       |      |        | Relative Risk                      |         |                      |                      |      |                      |      |      |
| System                     | Disorder             | Sex    | N        | %    | n          | %   | N                   | %    | n          | %   | OR                                 | CI   | 95% | CI | 95%                      | ARR   | CI     | 95%                  | RR                   | CI    | 95%  | RR     | CI                                 | 95%     | RR                   | CI                   | 95%  |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |     |    |                          | 0,00  |        |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |     |    |                          | NE    |        |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 2,11                               |  |     |    | 0,19                     | 23,31 | 0,003  | Algorithm converged. | -0,006               | 0,011 | 2,10 |        | 0,19                               | 23,07   | 0,5441               |                      | 0,48 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,23 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |     |    | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE                   | NE   |      |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |     |    |                          | NE    |        |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                    | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |     |    |                          | NE    |        |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |     |    | NE                       | NE    | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE                   | NE   |      |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |     |    |                          | NE    |        |                      | Algorithm converged. | NE    | NE   | NE     |                                    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |     |    |                          | 0,00  |        |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE   | 0,9999 |                                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | Male   | 329      | 45,1 | 5          | 1,5 | 300                 | 41,6 | 5          | 1,7 | 0,91                               |  |     |    | 0,26                     | 3,18  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,021               | 0,018 | 0,91 |        | 0,27                               | 3,12    | 0,8831               |                      | 0,32 | 3,75                 |      |      |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | Female | 401      | 54,9 | 7          | 1,7 | 421                 | 58,4 | 16         | 3,8 | 0,45                               |  |     |    | 0,18                     | 1,10  | -0,021 | Algorithm converged. | -0,043               | 0,002 | 0,46 |        | 0,19                               | 1,10    | 0,0823               |                      | 2,18 | Algorithm converged. | 0,91 | 5,24 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                            |                                 |        | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |    |    |    |               |    |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
|----------------------------|---------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----------------------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|----|------|----------------------|------|-------|
|                            |                                 |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |                      |                      | Relative Risk                      |      |                      |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
|                            |                                 |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |       |                          |    |    |    |               |    |                      |                      |                                    |      |                      |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE   |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999               | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64 | 0,000                    |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | -0,009               | 0,009                              | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06    | 14,51                | 0,9479               | -  | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   | -                    | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE   |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 5          | 1,7 | 0,36                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 1,87  | -0,011                   |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | -0,027               | 0,006                              | 0,36 | Algorithm converged. | 0,07    | 1,87                 | 0,2259               | -  | 2,74 | Algorithm converged. | 0,54 | 14,03 |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | Female | 401      | 54,9 | 10         | 2,5 | 421                 | 58,4 | 18         | 4,3 | 0,57                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26 | 1,26  | -0,018                   |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | -0,042               | 0,007                              | 0,58 | Algorithm converged. | 0,27    | 1,25                 | 0,1649               |    | 1,71 | Algorithm converged. | 0,80 | 3,67  |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   | -                    | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE   |       |
| Gastrointestinal disorders | Stomatitis                      | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    |    |    |               |    | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE                   | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |      |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting                        | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 3          | 1,0 | 0,61                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 3,65  | -0,004                   |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | -0,018               | 0,010                              | 0,61 | Algorithm converged. | 0,10    | 3,61                 | 0,5841               | -  | 1,64 | Algorithm converged. | 0,28 | 9,78  |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting                        | Female | 401      | 54,9 | 5          | 1,2 | 421                 | 58,4 | 6          | 1,4 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26 | 2,88  | -0,002                   |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | -0,017               | 0,014                              | 0,87 | Algorithm converged. | 0,27    | 2,84                 | 0,8242               |    | 1,14 | Algorithm converged. | 0,35 | 3,72  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                                     | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |    |                          |   |   |    |               |                      |                      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |        |        |       |       |       |        |        |         |                      |                      |        |       |      |                      |      |       |
|--|-------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|----|--------------------------|---|---|----|---------------|----------------------|----------------------|----|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|--------|-------|------|----------------------|------|-------|
|  |                                     | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |    | Absolute Risk Difference |   |   |    | Relative Risk |                      |                      |    | Relative Risk                      |                      |                      |        |        |       |       |       |        |        |         |                      |                      |        |       |      |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Male                                | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |    |                          | Algorithm converged.                                |   |    |               | Algorithm converged. |                      |    |                                    | 0,04                 | 5,04                 | -0,004 | -0,015 | 0,007 | 0,46  | 0,04  | 5,00   | 0,5204 | -       | 2,19                 | Algorithm converged. | 0,20   | 24,07 |      |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Female                              | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |    |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |   |    |               | Algorithm converged. |                      |    |                                    | Algorithm converged. |                      |        |        | NE    | NE    | NE    | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE     | NE    | NE   |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |    |               |                      | Algorithm converged. |    |                                    |                      | Algorithm converged. |        |        |       | 0,00  | NE    | 0,9999 | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |       |      |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE  | NE  | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE    | NE    | NE    | NE     | NE     | NE      | NE                   |                      |        |       |      |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE  | NE  | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE    | NE    | NE    | NE     | NE     | NE      | NE                   |                      |        |       |      |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |                      | Algorithm converged. |    |                                    |                      | Algorithm converged. |        |        |       | NE    | NE    | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE     | NE    | NE   |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |    |               |                      | Algorithm converged. |    |                                    |                      | Algorithm converged. |        |        |       | 0,00  | NE    | 0,9999 | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     |       |      |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE  | NE  | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE    | NE    | NE    | NE     | NE     | NE      | NE                   |                      |        |       |      |                      |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain           | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |                      | Algorithm converged. |    |                                    |                      | Algorithm converged. |        |        |       | NE    | NE    | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE     | NE    | NE   | NE                   |      |       |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain           | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE  | NE  | NE | NE            | NE                   | NE                   | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE    | NE    | NE    | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   |        |       |      |                      |      |       |
| Hepatobiliary disorders                              | Male                                | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |    |                          | Algorithm converged.                                |   |    |               | Algorithm converged. |                      |    |                                    | Algorithm converged. |                      |        |        | 0,06  | 14,64 | 0,000 | -0,009 | 0,009  | 0,91    | 0,06                 | 14,51                | 0,9479 | -     | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                           | (N=730)  |      |            |      | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |       |                          |       |       |       |               |        |       |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |       |       |    |
|-----------------------------|---------------------------|----------|------|------------|------|---------------------|------|------------|------|------------------------------------|--------|--|-------|--------------------------|-------|-------|-------|---------------|--------|-------|-------|------------------------------------|-------|-------|-------|----|
|                             |                           | Patients |      | with Event |      | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio                         |        |  |       | Absolute Risk Difference |       |       |       | Relative Risk |        |       |       | Relative Risk                      |       |       |       |    |
| System Organ Class          | Adverse Event             | Female   | Male | Female     | Male | Female              | Male | Female     | Male | OR                                 | 95% CI | Lower  | Upper | Lower                    | Upper | Lower | Upper | Lower         | Upper  | Lower | Upper | Lower                              | Upper | Lower | Upper |    |
| Hepatobiliary disorders     |                           | Female   | 401  | 54,9       | 1    | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0    | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |       |       |       |               |        |       |       |                                    |       |       |       |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis            | Male     | 329  | 45,1       | 0    | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0    | 0,0                                | NE     | NE   | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE     | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis            | Female   | 401  | 54,9       | 1    | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0    | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |       |       |       |               |        |       |       |                                    |       |       |       |    |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatic function abnormal | Male     | 329  | 45,1       | 1    | 0,3                 | 300  | 41,6       | 1    | 0,3                                | 0,91   | 0,06   | 14,64 | 0,000                    | 0,009 | 0,91  | 0,06  | 14,51         | 0,9479 | -     | 1,10  |                                    |       |       |       |    |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatic function abnormal | Female   | 401  | 54,9       | 0    | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0    | 0,0                                | NE     | NE   | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE     | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE |
| Infections and infestations |                           | Male     | 329  | 45,1       | 6    | 1,8                 | 300  | 41,6       | 15   | 5,0                                | 0,35   | 0,14   | 0,92  | -0,032                   | 0,36  | 0,14  | 0,93  | 0,0343        | 0,2454 | 2,74  |       |                                    |       |       |       |    |
| Infections and infestations |                           | Female   | 401  | 54,9       | 16   | 4,0                 | 421  | 58,4       | 24   | 5,7                                | 0,69   | 0,36   | 1,31  | -0,017                   | 0,70  | 0,38  | 1,30  | 0,2575        |        | 1,43  |       |                                    |       |       |       |    |
| Infections and infestations | Bronchitis                | Male     | 329  | 45,1       | 1    | 0,3                 | 300  | 41,6       | 4    | 1,3                                | 0,23   | 0,03   | 2,03  | -0,010                   | 0,23  | 0,03  | 2,03  | 0,1849        | -      | 4,39  |       |                                    |       |       |       |    |
| Infections and infestations | Bronchitis                | Female   | 401  | 54,9       | 6    | 1,5                 | 421  | 58,4       | 10   | 2,4                                | 0,62   | 0,22   | 1,73  | -0,009                   | 0,63  | 0,23  | 1,72  | 0,3664        |        | 1,59  |       |                                    |       |       |       |    |
| Infections and infestations | Candida infection         | Male     | 329  | 45,1       | 0    | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0    | 0,0                                | NE     | NE   | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE     | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE |
| Infections and infestations | Candida infection         | Female   | 401  | 54,9       | 0    | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1    | 0,2                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |       |       |       |               |        |       |       |                                    |       |       |       |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis            | Male     | 329  | 45,1       | 0    | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1    | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |       |       |       |               |        |       |       |                                    |       |       |       |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis            | Female   | 401  | 54,9       | 0    | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0    | 0,0                                | NE     | NE   | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE     | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis           | Male     | 329  | 45,1       | 0    | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1    | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          |       |       |       |               |        |       |       |                                    |       |       |       |    |
| Infections and infestations | Gastroenteritis           | Female   | 401  | 54,9       | 0    | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0    | 0,0                                | NE     | NE   | NE    | NE                       | NE    | NE    | NE    | NE            | NE     | NE    | NE    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                                   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |   |                      |                      |        |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |      |       |       |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|--------|--|--------|---|----------------------|----------------------|--------|---------------|----------------------|------------------------------------|---------|----------------------|------|------|-------|-------|
|                             |                                   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference  |                      |                      |        | Relative Risk |                      |                                    |         | Relative Risk        |      |      |       |       |
| Event                       | Sex                               | n        | %   | n          | % | n                   | %   | n          | % | OR                                 | 95% CI | RD   | 95% CI | RR  | 95% CI               | RR                   | 95% CI | RR            | 95% CI               | RR                                 | 95% CI  |                      |      |      |       |       |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   |      |       |       |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   |      |       |       |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 1,05   | 0,07   | 16,84  | 0,000   | Algorithm converged. | -0,007               | 0,007  | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07                               | 16,73   | 0,9725               | 0,95 | 0,06 | 15,18 |       |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Otitis media                      | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 0,91   | 0,06   | 14,64  | 0,000   | Algorithm converged. | -0,009               | 0,009  | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51   | 0,9479               | -    | 1,10 | 0,07  | 17,46 |
| Infections and infestations | Otitis media                      | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 3 | 0,7                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | >                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis                       | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999               | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis                       | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE   |       |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal         | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE   |       |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|     |                             |                                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |   |                      |                      |        |               |        |           |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |       |      |
|-----|-----------------------------|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|--------|--|--------|---|----------------------|----------------------|--------|---------------|--------|-----------|----------------------|------------------------------------|------|-------|------|
|     |                             |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference  |                      |                      |        | Relative Risk |        |           |                      | Relative Risk                      |      |       |      |
| Sex | Condition                   | Gender                                | n        | %   | n          | % | n                   | %   | n          | %  | OR                                 | 95% CI | RD   | 95% CI | RR  | 95% CI               | RR                   | 95% CI | RR            | 95% CI | RR        | 95% CI               |                                    |      |       |      |
|     | Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1  | 0,2                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999,99   | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Pneumonia                             | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1  | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | - >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Pneumonia                             | Female   | 401 | 54,9       | 2 | 0,5                 | 421 | 58,4       | 2  | 0,5                                | 1,05   | 0,15   | 7,49   | 0,000   | Algorithm converged. | -0,009               | 0,010  | 1,05          | 0,15   | 7,42      | 0,9611               | 0,95                               | 0,13 | 6,73  |      |
|     | Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Sinobronchitis                        | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 |      |       |      |
|     | Infections and infestations | Sinobronchitis                        | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Sinusitis                             | Male     | 329 | 45,1       | 6 | 1,8                 | 300 | 41,6       | 4  | 1,3                                | 1,37   | 0,38   | 4,92   | 0,005   | Algorithm converged. | -0,015               | 0,024  | 1,37          | 0,39   | 4,80      | 0,6249               | 0,1031                             | 0,73 | 0,21  | 2,57 |
|     | Infections and infestations | Sinusitis                             | Female   | 401 | 54,9       | 4 | 1,0                 | 421 | 58,4       | 12 | 2,9                                | 0,34   | 0,11   | 1,07   | -0,019  | Algorithm converged. | -0,037               | 0,000  | 0,35          | 0,11   | 1,08      | 0,0670               | 2,86                               | 0,93 | 8,79  |      |
|     | Infections and infestations | Upper respiratory tract infection     | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Upper respiratory tract infection     | Female   | 401 | 54,9       | 2 | 0,5                 | 421 | 58,4       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Urinary tract infection               | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Urinary tract infection               | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 2  | 0,5                                | 0,52   | 0,05   | 5,80   | -0,002  | Algorithm converged. | -0,010               | 0,006  | 0,52          | 0,05   | 5,77      | 0,5981               | 1,90                               | 0,17 | 20,93 |      |
|     | Infections and infestations | Vaginal infection                     | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Vaginal infection                     | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0  | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |
|     | Infections and infestations | Vulvovaginal mycotic infection        | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE  | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE        | NE                   | NE                                 | NE   |       |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                                      |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |   |      |               |        |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |    |         |                      |                      |      |      |
|--|--------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--------------------------|---|------|---------------|--------|----|----|------------------------------------|------|----|--------|----|---------|----------------------|----------------------|------|------|
|  |                                      |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  | Absolute Risk Difference |   |      | Relative Risk |        |    |    | Relative Risk                      |      |    |        |    |         |                      |                      |      |      |
|  |                                      |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |                          |   |      |               |        |    |    |                                    |      |    |        |    |         |                      |                      |      |      |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |               |        |    | NE | Algorithm converged.               | NE   | NE | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE                                 | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |               | 0,00   |    |    | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                            | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE                                 | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   |      |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                            | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |               | 0,00   |    |    | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999 |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Investigations                                 |                                      | Male   | 329      | 45,1 | 12         | 3,6 | 300                 | 41,6 | 12         | 4,0 | 0,91                               |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.       | 0,40 | 2,05          | -0,004 |    |    | Algorithm converged.               |      |    |        |    | 0,2535  | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,50 | 2,40 |
| Investigations                                 |                                      | Female | 401      | 54,9 | 6          | 1,5 | 421                 | 58,4 | 14         | 3,3 | 0,44                               |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.       | 0,17 | 1,16          | -0,018 |    |    | Algorithm converged.               |      |    |        |    | 2,22    | Algorithm converged. | 0,86                 | 5,73 |      |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | Male   | 329      | 45,1 | 4          | 1,2 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 3,68                               |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.       | 0,41 | 33,11         | 0,009  |    |    | Algorithm converged.               |      |    |        |    | -       | 0,27                 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,44 |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | Female | 401      | 54,9 | 3          | 0,7 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |               |        |    | NE | Algorithm converged.               | NE   | NE | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | Male   | 329      | 45,1 | 3          | 0,9 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 2,75                               |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.       | 0,28 | 26,59         | 0,006  |    |    | Algorithm converged.               |      |    |        |    | -       | 0,37                 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,50 |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          | NE  | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE                                 | NE   | NE | NE     | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE   |      |
| Investigations                                 | Blood alkaline phosphatase increased | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |               |        |    | NE | Algorithm converged.               | NE   | NE | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |
| Investigations                                 | Blood alkaline phosphatase increased | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |               |        |    | NE | Algorithm converged.               | NE   | NE | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                   |        |            |      |   |                     |     |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |    |                          |    |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |               |    |    |   |      |                      |      |    |        |         |                      |                      |    |    |
|----------------|-----------------------------------|--------|------------|------|---|---------------------|-----|------------|---|-----|------------------------------------|--|----|----|----|--------------------------|----|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|---------------|----|----|---|------|----------------------|------|----|--------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                | (N=730)                           |        |            |      |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   |     | Odds Ratio                         |  |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    | Relative Risk |    |    |   |      |                      |      |    |        |         |                      |                      |    |    |
|                | Patients                          |        | with Event |      |   | Patients            |     | with Event |   |     |                                    |  |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    |   |      |                      |      |    |        |         |                      |                      |    |    |
| Investigations | Blood bilirubin increased         | Male   | 329        | 45,1 | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Blood bilirubin increased         | Female | 401        | 54,9 | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | Blood calcium decreased           | Male   | 329        | 45,1 | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Investigations | Blood calcium decreased           | Female | 401        | 54,9 | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | Blood calcium increased           | Male   | 329        | 45,1 | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | Blood calcium increased           | Female | 401        | 54,9 | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | Blood chloride decreased          | Male   | 329        | 45,1 | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Investigations | Blood chloride decreased          | Female | 401        | 54,9 | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Investigations | Blood potassium increased         | Male   | 329        | 45,1 | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | Blood potassium increased         | Female | 401        | 54,9 | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | Male   | 329        | 45,1 | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    |                          |    |    |    |    |                                    |    |    |    |    |               |    |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | Female | 401        | 54,9 | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Investigations | Blood uric acid increased         | Male   | 329        | 45,1 | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                      |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |   |               |       |      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |      |                      |                      |       |    |
|----------------|--------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|---|---------------|-------|------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Investigations | Blood uric acid increased            | Female | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |   | Relative Risk |       |      |                      |                      | Relative Risk                      |        |        |      |                      |                      |       |    |
|                |                                      |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |   |               |       |      |                      |                      |                                    |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Investigations | Blood uric acid increased            | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations | Blood urine present                  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations | Blood urine present                  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | >    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations | C-reactive protein increased         | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged.  | -0,009        | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,51                              | 0,9479 | -      | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 0,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,80                     | -0,002 | Algorithm converged.  | -0,010        | 0,006 | 0,52 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,77                               | 0,5981 |        | 1,90 | Algorithm converged. | 0,17                 | 20,93 |    |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 3          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | >    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 1,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 20,27                    | 0,003  | Algorithm converged.  | -0,008        | 0,013 | 1,82 | Algorithm converged. | 0,17                 | 20,01                              | 0,6230 | -      | 0,55 | Algorithm converged. | 0,05                 | 6,02  |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | >    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                               |        | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |        |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|-------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|--------|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                |                               |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |        |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen   | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Hepatitis B surface antigen   | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Liver function test abnormal  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Liver function test abnormal  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | NE   | 0,00                     | 0,9999 | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Liver function test increased | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,04 | -0,004                   | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Liver function test increased | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | NE   | 0,00                     | 0,9999 | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Lymphocyte count decreased    | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Lymphocyte count decreased    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Neutrophil count increased    | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Neutrophil count increased    | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                  |                         | (N=730) |          |      |            | Oseltamivir (N=721) |          |          |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir                      |     |            |   |                          |      |                      |      |               |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |    |    |
|----------------|----------------------------------|-------------------------|---------|----------|------|------------|---------------------|----------|----------|------|---|-----|------------|---|--------------------------|------|----------------------|------|---------------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|------|----|----|
|                | Investigations                   | Platelet count abnormal | Male    | Patients |      | with Event |                     | Patients | Patients |      | with Event  |     | Odds Ratio |   | Absolute Risk Difference |      |                      |      | Relative Risk |        |                                    |         | Relative Risk        |      |    |    |
|                |                                  |                         |         | 329      | 45,1 | 0          | 0,0                 |          | 300      | 41,6 | 1   | 0,3 | NE         | NE  | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |
| Investigations | Platelet count abnormal          | Male                    | 329     | 45,1     | 0    | 0,0        | 300                 | 41,6     | 1        | 0,3  | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. | *   | 0,00       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | *                        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Investigations | Platelet count abnormal          | Female                  | 401     | 54,9     | 0    | 0,0        | 421                 | 58,4     | 0        | 0,0  | NE  | NE  | NE         | NE  | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE |    |
| Investigations | Platelet count decreased         | Male                    | 329     | 45,1     | 0    | 0,0        | 300                 | 41,6     | 0        | 0,0  | NE  | NE  | NE         | NE  | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE |    |
| Investigations | Platelet count decreased         | Female                  | 401     | 54,9     | 0    | 0,0        | 421                 | 58,4     | 1        | 0,2  | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. | *   | 0,00       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | Male                    | 329     | 45,1     | 0    | 0,0        | 300                 | 41,6     | 0        | 0,0  | NE  | NE  | NE         | NE  | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE |    |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | Female                  | 401     | 54,9     | 0    | 0,0        | 421                 | 58,4     | 1        | 0,2  | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. | *   | 0,00       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Investigations | Transaminases increased          | Male                    | 329     | 45,1     | 1    | 0,3        | 300                 | 41,6     | 0        | 0,0  | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. | *   | NE         | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                        | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |    |
| Investigations | Transaminases increased          | Female                  | 401     | 54,9     | 0    | 0,0        | 421                 | 58,4     | 0        | 0,0  | NE  | NE  | NE         | NE  | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE |    |
| Investigations | Weight increased                 | Male                    | 329     | 45,1     | 1    | 0,3        | 300                 | 41,6     | 0        | 0,0  | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. | *   | NE         | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                        | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |    |
| Investigations | Weight increased                 | Female                  | 401     | 54,9     | 0    | 0,0        | 421                 | 58,4     | 0        | 0,0  | NE  | NE  | NE         | NE  | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE |    |
| Investigations | White blood cell count decreased | Male                    | 329     | 45,1     | 0    | 0,0        | 300                 | 41,6     | 1        | 0,3  | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. | *   | 0,00       | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | *                        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Investigations | White blood cell count decreased | Female                  | 401     | 54,9     | 1    | 0,2        | 421                 | 58,4     | 0        | 0,0  | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. | *   | NE         | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                        | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                              | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |        |         |                      |                      |                      |    |    |
|---|------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|-------|------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
|   |                              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |       |      |                      | Relative Risk                      |       |        |        |         |                      |                      |                      |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Male                         | 329      | 45,1 | 3          | 0,9 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 2,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28 | 26,59                    | 0,006  | Algorithm converged. | -0,006  | 0,018 | 2,74 | Algorithm converged. | 0,29                               | 26,16 | 0,3823 | -      | 0,37    | Algorithm converged. | 0,04                 | 3,50                 |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Female                       | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 3          | 0,7 | 0,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,12 | 4,20                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,013  | 0,008 | 0,70 | Algorithm converged. | 0,12                               | 4,17  | 0,6951 |        | 1,43    | Algorithm converged. | 0,24                 | 8,51                 |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Decreased appetite Male      | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 1,83                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 20,27                    | 0,003  | Algorithm converged. | -0,008  | 0,013 | 1,82 | Algorithm converged. | 0,17                               | 20,01 | 0,6230 | -      | 0,55    | Algorithm converged. | 0,05                 | 6,02                 |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Decreased appetite Female    | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007 | 1,05 | Algorithm converged. | 0,07                               | 16,73 | 0,9725 |        | 0,95    | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,18                |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypercholesterolaemia Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   |                      | NE                                 | NE    | NE     |        | NE      |                      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypercholesterolaemia Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00  | NE     | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia Male           | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | NE                   | Algorithm converged.               | NE    | NE     | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperkalaemia Female         | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   |                      | NE                                 | NE    | NE     |        | NE      |                      | NE                   | NE                   |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloraemia Male          | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   |                      | NE                                 | NE    | NE     | -      | NE      |                      | NE                   | NE                   |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hypochloraemia Female        | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00  | NE     | 0,9999 | >999.99 |                      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia Male           | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   |                      | NE                                 | NE    | NE     | -      | NE      |                      | NE                   | NE                   |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia Female         | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | NE                   | Algorithm converged.               | NE    | NE     | NE     |         | NE                   |                      | Algorithm converged. | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Male                         | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009  | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479 | -      | 1,10    | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46                |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Female                       | 401      | 54,9 | 4          | 1,0 | 421                 | 58,4 | 4          | 1,0 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26 | 4,23                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,013  | 0,014 | 1,05 | Algorithm converged. | 0,26                               | 4,17  | 0,9449 |        | 0,95    | Algorithm converged. | 0,24                 | 3,78                 |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                      |       |                      |        |       |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |       |        |      |                      |      |      |
|---|----------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|----------------------|-------|----------------------|--------|-------|---------|------------------------------------|------|-------|--------|------|----------------------|------|------|
|   |                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      | Absolute Risk Difference                           |      |                      |       | Relative Risk        |        |       |         | Relative Risk                      |      |       |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia           | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia           | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                   | NE    | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                                 | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain            | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | Algorithm converged. | NE    | NE                   | NE     | -     | NE      | Algorithm converged.               | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain            | Female   | 401 | 54,9       | 3 | 0,7                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 3,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33 | 30,55                | 0,005 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,015 | 3,15    | Algorithm converged.               | 0,33 | 30,15 | 0,3195 | 0,32 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,04 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                   | NE    | NE                   | NE     | -     | NE      | NE                                 | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | Algorithm converged. | NE    | NE                   | NE     | -     | NE      | Algorithm converged.               | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain            | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                   | NE    | NE                   | NE     | -     | NE      | NE                                 | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain            | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 2 | 0,5                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity    | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                   | NE    | NE                   | NE     | -     | NE      | NE                                 | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity    | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | Algorithm converged. | NE    | NE                   | NE     | -     | NE      | Algorithm converged.               | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain          | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                   | NE    | NE                   | NE     | -     | NE      | NE                                 | NE   | NE    |        |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                    |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |   |               |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |         |                      |                      |      |       |
|---|--------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|---|---------------|-------|------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|   |                    |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |   | Relative Risk |       |      |                      | Relative Risk                      |       |        |         |                      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain        | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Nervous system disorders                        |                    | Male   | 329      | 45,1 | 3          | 0,9 | 300                 | 41,6 | 3          | 1,0 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 4,55                     | -0,001 | Algorithm converged.  | -0,016        | 0,014 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,19                               | 4,48  | 0,9096 | -       | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,22 | 5,39  |
| Nervous system disorders                        |                    | Female | 401      | 54,9 | 5          | 1,2 | 421                 | 58,4 | 9          | 2,1 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 1,74                     | -0,009 | Algorithm converged.  | -0,026        | 0,009 | 0,58 | Algorithm converged. | 0,20                               | 1,73  | 0,3300 |         | 1,71                 | Algorithm converged. | 0,58 | 5,07  |
| Nervous system disorders                        | Dizziness          | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged.  | -0,009        | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479 | -       | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |
| Nervous system disorders                        | Dizziness          | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 5          | 1,2 | 0,42                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08 | 2,16                     | -0,007 | Algorithm converged.  | -0,019        | 0,006 | 0,42 | Algorithm converged. | 0,08                               | 2,15  | 0,2980 |         | 2,38                 | Algorithm converged. | 0,46 | 12,20 |
| Nervous system disorders                        | Dizziness postural | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |       | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE    | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness postural | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia          | Female | 401      | 54,9 | 3          | 0,7 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 3,17                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33 | 30,55                    | 0,005  | Algorithm converged.  | -0,005        | 0,015 | 3,15 | Algorithm converged. | 0,33                               | 30,15 | 0,3195 |         | 0,32                 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,04  |
| Nervous system disorders                        | Hypoaesthesia      | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged.  | -0,009        | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479 | -       | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |
| Nervous system disorders                        | Hypoaesthesia      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Nervous system disorders                        | Paraesthesia       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Nervous system disorders                        | Paraesthesia       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Nervous system disorders                        | Seizure            | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Nervous system disorders                        | Seizure            | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Nervous system disorders                        | Somnolence         | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE  | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                      |            |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |    |
|--------------------------|------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|------|----|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|----|
|                          |            |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk                      |         |                      |                      |      |    |
|                          |            |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    |                                    |         |                      |                      |      |    |
| Nervous system disorders | Somnolence | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Nervous system disorders | Syncope    | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Syncope    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Tremor     | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Tremor     | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Psychiatric disorders    |            | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    |            | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Psychiatric disorders    | Depression | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    | Depression | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Psychiatric disorders    | Insomnia   | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Psychiatric disorders    | Insomnia   | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   | Sex        | N=730    |      |      |     |            |      |      |     | Oseltamivir (N=721) |  |  |      |            |        |                      |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
|---|------------|----------|------|------|-----|------------|------|------|-----|---------------------|--|--|------|------------|--------|----------------------|--------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|--------|--------------------------|------|----------------------|------|------|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|---------------|----|----|----|--|
|   |            | Patients |      |      |     | with Event |      |      |     | Patients            |  |  |      | with Event |        |                      |        | Odds Ratio                         |      |                      |      |       |        | Absolute Risk Difference |      |                      |      |      |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    | Relative Risk |    |    |    |  |
|   |            |          |      |      |     |            |      |      |     |                     |  |  |      |            |        |                      |        |                                    |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Male       | 329      | 45,1 | 2    | 0,6 | 300        | 41,6 | 0    | 0,0 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |            |        |                      |        |                                    |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Female     | 401      | 54,9 | 0    | 0,0 | 421        | 58,4 | 1    | 0,2 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |            |        |                      |        |                                    |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Dysuria    | Male     | 329  | 45,1 | 0   | 0,0        | 300  | 41,6 | 0   | 0,0                 | NE   | NE   | NE   | NE         | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE |  |
| Renal and urinary disorders                     | Dysuria    | Female   | 401  | 54,9 | 0   | 0,0        | 421  | 58,4 | 1   | 0,2                 | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |            |        |                      |        |                                    |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria | Male     | 329  | 45,1 | 1   | 0,3        | 300  | 41,6 | 0   | 0,0                 | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |            |        |                      |        |                                    |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria | Female   | 401  | 54,9 | 0   | 0,0        | 421  | 58,4 | 0   | 0,0                 | NE   | NE   | NE   | NE         | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria | Male     | 329  | 45,1 | 1   | 0,3        | 300  | 41,6 | 0   | 0,0                 | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |            |        |                      |        |                                    |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria | Female   | 401  | 54,9 | 0   | 0,0        | 421  | 58,4 | 0   | 0,0                 | NE   | NE   | NE   | NE         | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |            | Male     | 329  | 45,1 | 3   | 0,9        | 300  | 41,6 | 4   | 1,3                 | 0,68   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 3,07       | -0,004 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,012                              | 0,68 | Algorithm converged. | 0,15 | 3,03  | 0,6169 | -                        | 1,46 | Algorithm converged. | 0,33 | 6,48 |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |            | Female   | 401  | 54,9 | 3   | 0,7        | 421  | 58,4 | 1   | 0,2                 | 3,17   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33 | 30,55      | 0,005  | Algorithm converged. | -0,005 | 0,015                              | 3,15 | Algorithm converged. | 0,33 | 30,15 | 0,3195 | -                        | 0,32 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,04 |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma     | Male     | 329  | 45,1 | 0   | 0,0        | 300  | 41,6 | 0   | 0,0                 | NE   | NE   | NE   | NE         | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                       | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma     | Female   | 401  | 54,9 | 1   | 0,2        | 421  | 58,4 | 0   | 0,0                 | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |            |        |                      |        |                                    |      |                      |      |       |        |                          |      |                      |      |      |    |                                    |    |    |    |    |    |               |    |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |   |               |      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |      |                      |                      |       |    |
|---|------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|---------------|------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |   | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                      |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                    | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009  | 0,009         | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,51                              | 0,9479 | -      | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis                    | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009  | 0,009         | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,51                              | 0,9479 | -      | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007         | 1,05 | Algorithm converged. | 0,07                 | 16,73                              | 0,9725 |        | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,18 |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | Male     | 329 | 45,1       | 2 | 0,6                 | 300 | 41,6       | 4 | 1,3                                | 0,45 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08 | 2,49                     | -0,007 | Algorithm converged. | -0,023  | 0,008         | 0,46 | Algorithm converged. | 0,08                 | 2,47                               | 0,3624 | -      | 2,19 | Algorithm converged. | 0,40                 | 11,89 |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | Female   | 401 | 54,9       | 3 | 0,7                 | 421 | 58,4       | 2 | 0,5                                | 1,58 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26 | 9,50                     | 0,003  | Algorithm converged. | -0,008  | 0,013         | 1,57 | Algorithm converged. | 0,26                 | 9,38                               | 0,6178 |        | 0,63 | Algorithm converged. | 0,11                 | 3,78  |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                    |               |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |                      |      |                      |        |       |         |                      |                      |    |    |
|--|---------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|------------------------------------|-------|----------------------|------|----------------------|--------|-------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|  |               |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                                    |       | Relative Risk        |      |                      |        |       |         |                      |                      |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne          | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | NE    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                   | NE                   | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE    | NE      | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007 | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07                               | 16,73 | 0,9725               | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06   | 15,18 |         |                      |                      |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                    |              |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |  |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |
|--|--------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |              |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |  |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |      |                      |                      |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,009   | 0,009 | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,51 | 0,9479                             | -      | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46 |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |                      | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Vascular disorders                     |              | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 42.81514905 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Vascular disorders                     |              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 4          | 1,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Vascular disorders                     | Hot flush    | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 42.81514905 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Vascular disorders                     | Hot flush    | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Vascular disorders                     | Hypertension | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |                      | NE   | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |        | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Vascular disorders                     | Hypertension | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 3          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 |      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                                      |                         |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |    |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
|                                      |                         |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              | Relative Risk |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                                    |                               |               |                      |              |              |    |
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term   | Level                | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 1,0000                             | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 5          | 1,0 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 1,71                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41                     | 7,20         | 0,004         | Algorithm converged.  | -0,007       | 0,015        | 1,70          | Algorithm converged. | 0,41         | 7,09         | 0,4642                             |                               | 0,59          | Algorithm converged. | 0,14         | 2,44         |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.62338493 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046234 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | -             | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 0,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 5,64         | -0,002        | Algorithm converged.  | -0,009       | 0,005        | 0,51          | Algorithm converged. | 0,05         | 5,62         | 0,5831                             |                               | 1,96          | Algorithm converged. | 0,18         | 21,51        |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046234 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | -             | NE                   | NE           | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                  |                         |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |               |    |  |  |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|---------------|----|--|--|
|                                      |                         |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk                      |         |                      |                      | Relative Risk |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000                             | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00          | NE |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.084936614 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE            |    |  |  |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            |    |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                  |                              |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------------|---|------------|------------------------------------|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|---------------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | >= 65 to <= 74 years | Patients |      | with Event |     | Patients            | with Event |   | Odds Ratio |                                    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                      |                              |                      |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                      |                              |                      | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|                                      |                              |                      |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 1 | 1,9        | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                      |                              |                      |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cardiac disorders                    |                              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    |                              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2        | 3,08                               |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cardiac disorders                    |                              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    |                              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0        | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0        | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Palpitations                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2        | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |               |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Sinus tachycardia            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Cardiac disorders                    | Tachycardia                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                     |                      | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |       |   |    |  |    |                      |    |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |      |                      |                      |        |         |                      |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|-------|---|----|--|----|----------------------|----|------|----------------------|------------------------------------|-------|------|----------------------|----------------------|--------|---------|----------------------|-------|--------|------|----------------------|----|--|--|------|------|
|                             |                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |       | Absolute Risk Difference                      |    |  |    | Relative Risk        |    |      |                      | Relative Risk                      |       |      |                      |                      |        |         |                      |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Cardiac disorders           | Tachycardia         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |    |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |       |      | NE                   | Algorithm converged. |        |         |                      |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Cardiac disorders           | Tachycardia         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Cardiac disorders           | Tachycardia         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      |                      |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders |                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      |                      |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders |                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 4          | 0,8 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 4,11                               | 0,46   | 36,93 | 0,006 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |    |  |    | Algorithm converged. |    |      |                      | -0,003                             | 0,015 | 4,09 | Algorithm converged. |                      |        |         | 0,46                 | 36,45 | 0,2072 | 0,24 | Algorithm converged. |    |  |  | 0,03 | 2,18 |
| Ear and labyrinth disorders |                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders |                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |    |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |       |      | NE                   | Algorithm converged. |        |         |                      |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.084936538 is greater than the limit of 0.001. The convergence is questionable. |    |                      |    | NE   | Algorithm converged. |                                    |       |      | NE                   | Algorithm converged. |        |         |                      |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |    |                      |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                    |       |      | 0,00                 | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |       |        |      | 0,00                 | NE |  |  |      |      |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE | NE   | NE | NE                   | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE     | NE      | NE                   |       |        |      |                      |    |  |  |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                         | (N=730)              |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |      |   |        |                      |                      |        |      |                      |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |       |       |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|--------|------|---|--------|----------------------|----------------------|--------|------|----------------------|---------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|                             |                         | Patients             |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |        |      | Absolute Risk Difference                            |        |                      | Relative Risk        |        |      | Relative Risk        |         |                      |                                    |      |                      |                      |       |       |
| System Organ Class          | Adverse Event           | n                    | %   | n          | %  | n                   | %   | n          | %  | OR                                 | 95% CI | RD   | 95% CI  | RR     | 95% CI               | RR                   | 95% CI | RR   | 95% CI               | RR      | 95% CI               |                                    |      |                      |                      |       |       |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0  | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   |                                    |      |                      |                      |       |       |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   |                                    |      |                      |                      |       |       |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 1  | 0,2                 | 511 | 70,9       | 0  | 0,0                                | *      |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | *      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | Algorithm converged.               |      |                      |                      |       |       |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0  | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   |                                    |      |                      |                      |       |       |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0  | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   |                                    |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               |                         | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   |                                    |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               |                         | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 1  | 0,2                 | 511 | 70,9       | 2  | 0,4                                | 0,51   | 0,05 | 5,64  | -0,002 | Algorithm converged. | -0,009               | 0,005  | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05    | 5,62                 | 0,5831                             | 1,96 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,51 |       |
| Eye disorders               |                         | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0  | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               |                         | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0  | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 1  | 0,2                 | 511 | 70,9       | 1  | 0,2                                | 1,02   | 0,06 | 16,38   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005               | 0,006  | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06    | 16,29                | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |       |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0  | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0  | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0  | 0,0                 | 511 | 70,9       | 1  | 0,2                                | *      |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | *      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE   | 0,9999               | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0  | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0  | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 |      |                      |                      |       |       |
| Gastrointestinal disorders  |                         | < 18 years           | 21  | 2,9        | 1  | 4,8                 | 21  | 2,9        | 1  | 4,8                                | 1,00   | 0,06 | 17,12   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,129               | 0,129  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,07    | 14,95                | 1,0000                             | -    | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,07  | 14,95 |
| Gastrointestinal disorders  |                         | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 23 | 4,6                 | 511 | 70,9       | 27 | 5,3                                | 0,86   | 0,49 | 1,53  | -0,007 | Algorithm converged. | -0,034               | 0,020  | 0,87 | Algorithm converged. | 0,51    | 1,50                 | 0,6165                             | 1,15 | Algorithm converged. | 0,67                 | 1,98  |       |
| Gastrointestinal disorders  |                         | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 9  | 5,8                 | 136 | 18,9       | 10 | 7,4                                | 0,78   | 0,31 | 1,97  | -0,015 | Algorithm converged. | -0,073               | 0,042  | 0,79 | Algorithm converged. | 0,33    | 1,89                 | 0,5950                             | 1,27 | Algorithm converged. | 0,53                 | 3,02  |       |
| Gastrointestinal disorders  |                         | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 5  | 9,3                 | 53  | 7,4        | 6  | 11,3                               | 0,80   | 0,23 | 2,80  | -0,021 | Algorithm converged. | -0,136               | 0,095  | 0,82 | Algorithm converged. | 0,27    | 2,52                 | 0,7261                             | 1,22 | Algorithm converged. | 0,40                 | 3,76  |       |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0  | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |                      |                      |       |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                            |                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                            |                      |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 14,15 | -0,001                   | Algorithm converged. | -0,020 | 0,018 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,06 | 13,89 | 0,9261                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,07 | 18,05 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 2          | 3,7 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                                 |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |       |  |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------|-------|------------------------------------|----|------|----------------------|------|-------|--|
| Gastrointestinal disorders | Constipation                    | >= 75 years          | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      | Relative Risk        |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |  |
|                            |                                 |                      | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE   |                      |      |       |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 17,12                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,129        | 0,129 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,07 | 14,95 | 1,0000                             | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,07 | 14,95 |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 8          | 1,6 | 511                 | 70,9 | 15         | 2,9 | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,23 | 1,28                     | -0,013 | Algorithm converged. | -0,032        | 0,005 | 0,55 | Algorithm converged. | 0,23 | 1,27  | 0,1613                             |    | 1,83 | Algorithm converged. | 0,78 | 4,29  |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 4          | 2,9 | 0,43                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08 | 2,39                     | -0,017 | Algorithm converged. | -0,050        | 0,017 | 0,44 | Algorithm converged. | 0,08 | 2,36  | 0,3369                             |    | 2,28 | Algorithm converged. | 0,42 | 12,25 |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,052        | 0,051 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,29 | 0,9894                             |    | 1,02 | Algorithm converged. | 0,07 | 15,87 |  |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | -  | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,006 | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877                             |    | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |  |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | -  | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,006 | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877                             |    | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |  |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | -  | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |  |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | -  | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |      |                      |      |       |  |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 |    | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | -  | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |            |                      | (N=730)   |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |      |        |                          |        |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |        |               |      |       |  |
|--|------------|----------------------|---|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------|------|--------|--------------------------|--------|------|--------|------------------------------------|--------|--------|--------|---------------|------|-------|--|
|  |            |                      | Patients  |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |        |      |        | Absolute Risk Difference |        |      |        | Relative Risk                      |        |        |        | Relative Risk |      |       |  |
| Disorder   | AE         | Age Group            | n   | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI | RD   | 95% CI | RD                       | 95% CI | RR   | 95% CI | RR                                 | 95% CI | RR     | 95% CI |               |      |       |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea     | >= 18 to <= 64 years | 500   | 68,5 | 6          | 1,2 | 511                 | 70,9 | 11         | 2,2 | 0,55                               |        | 0,20 | 1,50   | -0,010                   |        | 0,56 |        | 0,21                               | 1,50   | 0,2459 |        | 1,75          | 0,67 | 4,81  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea     | >= 65 to <= 74 years | 155   | 21,2 | 4          | 2,6 | 136                 | 18,9 | 9          | 6,6 | 0,37                               |        | 0,11 | 1,24   | -0,040                   |        | 0,39 |        | 0,12                               | 1,24   | 0,1101 |        | 2,56          | 0,81 | 8,14  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea     | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 2          | 3,7 | 53                  | 7,4  | 3          | 5,7 | 0,64                               |        | 0,10 | 4,00   | -0,020                   |        | 0,65 |        | 0,11                               | 3,76   | 0,6345 |        | 1,53          | 0,27 | 8,78  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE     | NE     | NE            | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis | >= 18 to <= 64 years | 500   | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE     | NE     | NE            | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis | >= 65 to <= 74 years | 155   | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  |        |      |        |                          |        |      |        |                                    |        |        |        |               |      |       |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE     | NE     | NE            | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE     | NE     | NE            | NE   | NE    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | >= 18 to <= 64 years | 500   | 68,5 | 5          | 1,0 | 511                 | 70,9 | 7          | 1,4 | 0,73                               |        | 0,23 | 2,31   | -0,004                   |        | 0,73 |        | 0,23                               | 2,28   | 0,5888 |        | 1,37          | 0,44 | 4,29  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | >= 65 to <= 74 years | 155   | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 1,76                               |        | 0,16 | 19,68  | 0,006                    |        | 1,75 |        | 0,16                               | 19,14  | 0,6446 |        | 0,57          | 0,05 | 6,22  |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting   | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |        |      |        |                          |        |      |        |                                    |        |        |        |               |      |       |  |
|  |            |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046206 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |        |      |        |                          |        |      |        |                                    |        |        |        |               |      |       |  |
| General disorders and administration site conditions |            | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE     | NE     | NE            | NE   | NE    |  |
| General disorders and administration site conditions |            | >= 18 to <= 64 years | 500   | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 0,51                               |        | 0,05 | 5,64   | -0,002                   |        | 0,51 |        | 0,05                               | 5,62   | 0,5831 |        | 1,96          | 0,18 | 21,51 |  |
| General disorders and administration site conditions |            | >= 65 to <= 74 years | 155   | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  |        |      |        |                          |        |      |        |                                    |        |        |        |               |      |       |  |
| General disorders and administration site conditions |            | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE     | NE     | NE            | NE   | NE    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                                     |                      | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |   |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |               |    |    |    |    |
|--|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|---|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|---------|----------------------|---------------|----|----|----|----|
|  |                                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference                            |      |                      |      | Relative Risk                      |        |         |                      | Relative Risk |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | -             | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00          | NE |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | -                    | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | -                    | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00          | NE |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE            | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | -                    | NE            | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/shere/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sFDA\_DATA/prod/output/t\_ae\_soc\_sq\_AEG1\_SEAB.zls  
 05JUL2020 18:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: AEs Grade 1  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |   |        |                      |               |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |               |                      |        |      |                      |                      |       |      |
|--|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|---|--------|----------------------|---------------|--------|------------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|------|
|  |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |   |        |                      | Relative Risk |        |                                    |                      | Relative Risk |                      |        |      |                      |                      |       |      |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |                      |       |      |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | -             | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,38   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,006  | 1,02                               | Algorithm converged. | 0,06          | 16,29                | 0,9877 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |      |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholelithiasis            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | -             | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholelithiasis            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholelithiasis            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholelithiasis            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | -             | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,38   | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,006  | 1,02                               | Algorithm converged. | 0,06          | 16,29                | 0,9877 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE     | NE                                 | NE                   | NE            | NE                   | NE     |      |                      |                      |       |      |
| Infections and infestations                          |                           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 2          | 9,5 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | 2,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18                     | 25,17   | 0,048  | Algorithm converged. | -0,107        | 0,203  | 2,00                               | Algorithm converged. | 0,20          | 20,41                | 0,5587 | -    | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,05  | 5,10 |
| Infections and infestations                          |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 15         | 3,0 | 511                 | 70,9 | 30         | 5,9 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26                     | 0,93  | -0,029 | Algorithm converged. | -0,054        | -0,003 | 0,51                               | Algorithm converged. | 0,28          | 0,94                 | 0,0303 | 1,96 | Algorithm converged. | 1,07                 | 3,59  |      |
| Infections and infestations                          |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 5          | 3,2 | 136                 | 18,9 | 5          | 3,7 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25                     | 3,08  | -0,005 | Algorithm converged. | -0,047        | 0,038  | 0,88                               | Algorithm converged. | 0,26          | 2,97                 | 0,8333 | 1,14 | Algorithm converged. | 0,34                 | 3,85  |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/zhara/ACE\_data\_analysis/prod/prozram/t\_se\_soc.sas  
Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_snda\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_rq\_AEG1\_SEAB.xls  
05JUL2020 18:09

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations |                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 3          | 5,7 | *                                  |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 5          | 1,0 | 511                 | 70,9 | 10         | 2,0 | 0,51                               |  | 0,17 | 1,49 | -0,010                   |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 3          | 2,2 | 0,29                               |  | 0,03 | 2,80 | -0,016                   |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Bronchitis        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Candida infection | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Candida infection | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Candida infection | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Candida infection | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | *                                  |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                             |                   |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_AEG1\_SEAB.zls  
 05JUN2020 16:09



# Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|--|---------------|--|--|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  | Absolute Risk Difference |  |  | Relative Risk |  |  |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis                    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Conjunctivitis                    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 0,51                               |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |                          |  |  |               |  |  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                           |                      | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |  |   |      |               |        |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |       |        |    |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------------|---|------------|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|---|------|---------------|--------|---------------|------------------------------------|--------|-------|--------|----|----------------------|----------------------|-------|--------|--|------|----------------------|------|-------|
|                             |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            | with Event |   | Odds Ratio |                                    |  |  | Absolute Risk Difference |  |   |      | Relative Risk |        | Relative Risk |                                    |        |       |        |    |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
|                             |                           |                      |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |   |      |               |        |               |                                    |        |       |        |    |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Oral candidiasis          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |               | NE     |               | Algorithm converged.               | NE     | NE    | NE     |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Oral candidiasis          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Otitis media              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Otitis media              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 3 | 0,6        | *                                  |  |  |                          |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |               |        |               | Algorithm converged.               | 0,00   | NE    | 0,9999 |    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Otitis media              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9       | 1 | 0,7        | 0,88                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,05 | 14,15         | -0,001 |               | Algorithm converged.               | -0,020 | 0,018 | 0,88   |    | Algorithm converged. | 0,06                 | 13,89 | 0,9261 |  | 1,14 | Algorithm converged. | 0,07 | 18,05 |
| Infections and infestations | Otitis media              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2        | 1,02                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,06 | 16,38         | 0,000  |               | Algorithm converged.               | -0,005 | 0,006 | 1,02   |    | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29 | 0,9877 |  | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2        | *                                  |  |  |                          |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |               |        |               | Algorithm converged.               | 0,00   | NE    | 0,9999 |    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  | NE  |      | NE            | NE     | NE            | NE                                 | NE     | NE    |        | NE | NE                   | NE                   | NE    |        |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 2 | 0,4        | 0,51                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,05 | 5,64          | -0,002 |               | Algorithm converged.               | -0,009 | 0,005 | 0,51   |    | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,62  | 0,5831 |  | 1,96 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,51 |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  | WARNING: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |      |               |        |               | Algorithm converged.               | NE     | NE    | NE     |    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     |  |      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 1 | 1,9        | *                                  |  |  |                          |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10,286046215 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |               |        |               | Algorithm converged.               | 0,00   | NE    | 0,9999 |    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |  |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|------|------|--------|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |      |      |        | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | -  | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | -  | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinusitis                             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis                             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 8          | 1,6 | 511                 | 70,9 | 14         | 2,7 | 0,58                               | 0,24 | 1,39 | -0,011 |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis                             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 2          | 1,5 | 0,44                               | 0,04 | 4,85 | -0,008 |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Sinusitis                             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | -  | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |      |      |        |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |        |                          |        |       |      |   |      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|-----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------|--------------------------|--------|-------|------|---|------|------|--------|------------------------------------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |        | Absolute Risk Difference |        |       |      | Relative Risk                                       |      |      |        | Relative Risk                      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 0,51                               | 0,05   | 5,64 | -0,002 | Algorithm converged.     | -0,009 | 0,005 | 0,51 | Algorithm converged.                                | 0,05 | 5,62 | 0,5831 | 1,96                               | Algorithm converged. | 0,18 | 21,51 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |       |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |      |        |                                    |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |       |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |      |        |                                    |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |       |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |      |      |        |                                    |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |   |        |                      |               |       |        |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |      |                      |      |       |
|--|--------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|---|--------|----------------------|---------------|-------|--------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|------|----------------------|------|-------|
|  |                                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |   |        |                      | Relative Risk |       |        |                      | Relative Risk                      |       |        |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00  | NE     |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE    |        |      |                      |      |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE    |        |      |                      |      |       |
| Investigations                                 |                                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 1          | 4,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 1,0000 | - >999.99            | Algorithm converged.               | 0,00  | NE     |      |                      |      |       |
| Investigations                                 |                                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 15         | 3,0 | 511                 | 70,9 | 21         | 4,1 | 0,72                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37                     | 1,42  | -0,011 | Algorithm converged. | -0,034        | 0,012 | 0,73   | Algorithm converged. | 0,38                               | 1,40  | 0,3434 | 1,37 | Algorithm converged. | 0,71 | 2,63  |
| Investigations                                 |                                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 2          | 1,5 | 0,44                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04                     | 4,85  | -0,008 | Algorithm converged. | -0,032        | 0,016 | 0,44   | Algorithm converged. | 0,04                               | 4,78  | 0,4991 | 2,28 | Algorithm converged. | 0,21 | 24,86 |
| Investigations                                 |                                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 2          | 3,7 | 53                  | 7,4  | 2          | 3,8 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 7,23  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,073        | 0,071 | 0,98   | Algorithm converged. | 0,14                               | 6,71  | 0,9848 | 1,02 | Algorithm converged. | 0,15 | 6,97  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE    | NE     |      |                      |      |       |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 6          | 1,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 6,19                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,74                     | 51,63   | 0,010  | Algorithm converged. | 0,000         | 0,020 | 6,13   | Algorithm converged. | 0,74                               | 50,75 | 0,0926 | 0,16 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,35  |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE    | NE     |      |                      |      |       |
| Investigations                                 | Alanine aminotransferase increased   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | Algorithm converged.               | NE    | NE     | NE   |                      |      |       |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE    | NE     |      |                      |      |       |
| Investigations                                 | Aspartate aminotransferase increased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409548 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | Algorithm converged.               | NE    | NE     | NE   |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: AEs Grade 1  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                |                                      |                      | (N=730)  |      |       |     | Oseltamivir (N=721) |      |       |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |       |       |                          |   |       |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |       |        |               |                      |      |       |    |    |    |    |
|----------------|--------------------------------------|----------------------|----------|------|-------|-----|---------------------|------|-------|-----|------------------------------------|------|-------|-------|--------------------------|---|-------|------|------------------------------------|----------------------|-------|--------|---------------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|
|                |                                      |                      | Patients | with | Event |     | Patients            | with | Event |     | Odds Ratio                         |      |       |       | Absolute Risk Difference |   |       |      | Relative Risk                      |                      |       |        | Relative Risk |                      |      |       |    |    |    |    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0     | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1     | 1,9 | 53                  | 7,4  | 1     | 1,9 | 0,98                               | 0,06 | 16,10 | 0,000 | Algorithm converged.     | -0,052  | 0,051 | 0,98 | Algorithm converged.               | 0,06                 | 15,29 | 0,9894 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,07 | 15,87 |    |    |    |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0     | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3     | 0,6 | 511                 | 70,9 | 0     | 0,0 | *                                  |      |       |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 22.084936538 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *     |      | NE                                 | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0     | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1     | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0     | 0,0 | *                                  |      |       |       |                          | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | *     |      | NE                                 | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0     | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1     | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0     | 0,0 | *                                  |      |       |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *     |      | NE                                 | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0     | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1     | 0,7 | *                                  |      |       |       |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *     | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE    | 0,9999 | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood bilirubin increased            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0     | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood calcium decreased              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0     | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood calcium decreased              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0     | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1     | 0,2 | *                                  |      |       |       |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *     | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE    | 0,9999 | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood calcium decreased              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0     | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood calcium decreased              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0     | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood calcium increased              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0     | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0     | 0,0 | NE                                 |      | NE    | NE    | NE                       | NE  | NE    | NE   | NE                                 | NE                   | NE    | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                |                                   |                      | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |                      |       |       |               |         |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |  |  |
|----------------|-----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|-------|-------|---------------|---------|----------------------|-------|------------------------------------|-------|--|--|
|                |                                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |       |       | Relative Risk |         |                      |       | Relative Risk                      |       |  |  |
| Investigations | Lab Test                          | Age Group            | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper  | Lower | Upper   | Lower                    | Upper                | Lower | Upper | Lower         | Upper   | Lower                | Upper | Lower                              | Upper |  |  |
| Investigations | Blood calcium increased           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE    | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood calcium increased           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood calcium increased           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood chloride decreased          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood potassium increased         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046206 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE    | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE    | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood uric acid increased         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood uric acid increased         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 | NE    |  |  |
| Investigations | Blood uric acid increased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |
| Investigations | Blood uric acid increased         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE    | NE            | NE      | NE                   | NE    | NE                                 |       |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age            |                                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |        |                      |               |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |        |      |                      |      |      |
|----------------|--------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|---------------|-------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|--------|------|----------------------|------|------|
| Investigations | Blood urine present                  | < 18 years           | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      | Relative Risk |       |                                    |                      | Relative Risk        |      |        |      |                      |      |      |
|                |                                      |                      | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE   |                      |      |      |
| Investigations | Blood urine present                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Blood urine present                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Blood urine present                  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | C-reactive protein increased         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 0,68                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 4,09  | -0,002 | Algorithm converged. | -0,011        | 0,007 | 0,68                               | Algorithm converged. | 0,11                 | 4,06 | 0,6735 | 1,47 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,75 |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Age, Patients with Event (N=730, Oseltamivir N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir, Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil). Rows list various investigations like Gamma-glutamyltransferase increased, Hepatic enzyme increased, and Liver function test abnormal across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

Table with columns for Age, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. Rows include various clinical parameters like Lymphocyte count, Neutrophil count, Platelet count, and Red blood cell count across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                                    |                                  |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                    |                                  |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | Red blood cell count decreased   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Investigations                     | Transaminases increased          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Investigations                     | Transaminases increased          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | Transaminases increased          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | Transaminases increased          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | Weight increased                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | Weight increased                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | Weight increased                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | Weight increased                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,54                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 2          | 3,7 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | 2,00                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 2,05                               |    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: AEs Grade 1  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                    | Age                   |                      |            |                     |            |                                    |     |                          |   |                                    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------|---------------------|------------|------------------------------------|-----|--------------------------|---|------------------------------------|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|----------------------|----------------------|------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|----|--|
|                                    |                       | (N=730)              |            | Oseltamivir (N=721) |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |     |                          |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
|                                    |                       | Patients             | with Event | Patients            | with Event | Odds Ratio                         |     | Absolute Risk Difference |   | Relative Risk                      |    | Relative Risk                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite    | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2                | 0          | 0,0                                | 136 | 18,9                     | 1 | 0,7                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite    | >= 75 years          | 54         | 7,4                 | 1          | 1,9                                | 53  | 7,4                      | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | < 18 years           | 21         | 2,9                 | 0          | 0,0                                | 21  | 2,9                      | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5                | 0          | 0,0                                | 511 | 70,9                     | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999  | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2                | 0          | 0,0                                | 136 | 18,9                     | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | >= 75 years          | 54         | 7,4                 | 0          | 0,0                                | 53  | 7,4                      | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | < 18 years           | 21         | 2,9                 | 0          | 0,0                                | 21  | 2,9                      | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5                | 1          | 0,2                                | 511 | 70,9                     | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2                | 0          | 0,0                                | 136 | 18,9                     | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | >= 75 years          | 54         | 7,4                 | 0          | 0,0                                | 53  | 7,4                      | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypocholesterolaemia  | < 18 years           | 21         | 2,9                 | 0          | 0,0                                | 21  | 2,9                      | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypocholesterolaemia  | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5                | 0          | 0,0                                | 511 | 70,9                     | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypocholesterolaemia  | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2                | 0          | 0,0                                | 136 | 18,9                     | 0 | 0,0                                | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |                      |                      |      |        |         |                      |                      |      |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypocholesterolaemia  | >= 75 years          | 54         | 7,4                 | 0          | 0,0                                | 53  | 7,4                      | 1 | 1,9                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999  | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia | < 18 years           | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|   |               |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |               |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyponatraemia | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |               |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 4          | 0,8 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 1,37                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 0,88                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |               |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/shere/ACE\_data\_analysis/prod/proqram/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_snda\_data/prod/output/t\_se\_soc\_rq\_AEG1\_SEAB.zls  
 05JUL2020 18:09



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |
|---|-------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|
|   |                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10,286046224 is greater than the limit of 0,0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |       |
| Nervous system disorders                        |                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |       |
| Nervous system disorders                        |                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 6          | 1,2 | 511                 | 70,9 | 7          | 1,4 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 2,62  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,016 | 0,012 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,30                 | 2,59                 | 0,8107                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,39 | 3,37  |
| Nervous system disorders                        |                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 3          | 2,2 | 0,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10 | 3,52  | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,040 | 0,021 | 0,58          | Algorithm converged. | 0,10                 | 3,45                 | 0,5536                             | 1,71 | Algorithm converged. | 0,29 | 10,08 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                      | Patients           | (N=730)              |            | Oseltamivir (N=721) |            |            |                          | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |     |               |  |  |  |   |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |      |      |  |  |                      |                      |  |  |         |       |  |  |                      |                      |  |  |      |        |  |  |    |         |  |  |  |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
|--------------------------|--------------------|----------------------|------------|---------------------|------------|------------|--------------------------|------------------------------------|-----|---------------|--|--|--|---|---|------------------------------------|--|------|------|--|--|----------------------|----------------------|--|--|---------|-------|--|--|----------------------|----------------------|--|--|------|--------|--|--|----|---------|--|--|--|----------------------|--|--|--|----------------------|--|--|--|------|--|--|--|-------|--|--|--|--------|--|--|--|------|--|--|--|----------------------|--|--|--|------|--|--|--|------|--|--|--|
|                          |                    | with Event           | with Event | Patients            | with Event | Odds Ratio | Absolute Risk Difference |                                    |     | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk   |   |                                    |  |      |      |  |  |                      |                      |  |  |         |       |  |  |                      |                      |  |  |      |        |  |  |    |         |  |  |  |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | >= 75 years        | 54                   | 7,4        | 0                   | 0,0        | 53         | 7,4                      | 2                                  | 3,8 | *             | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.2302729396 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |   |                                    |  | 0,00 |      |  |  | Algorithm converged. |                      |  |  | >999.99 |       |  |  | Algorithm converged. |                      |  |  | 0,00 |        |  |  | NE |         |  |  |  |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness          | < 18 years           | 21         | 2,9                 | 0          | 0,0        | 21                       | 2,9                                | 0   | 0,0           | NE   |  |  |   | NE  |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | -                    |  |  |         | NE    |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    |         |  |  |  |                      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness          | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5                | 3          | 0,6        | 511                      | 70,9                               | 2   | 0,4           | 1,54   |  |  |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   |                                    |  |      | 0,26 |  |  |                      | 9,23                 |  |  |         | 0,002 |  |  |                      | Algorithm converged. |  |  |      | -0,007 |  |  |    | 0,011   |  |  |  | 1,53                 |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,26 |  |  |  | 9,14  |  |  |  | 0,6390 |  |  |  | 0,65 |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,11 |  |  |  | 3,89 |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness          | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2                | 0          | 0,0        | 136                      | 18,9                               | 3   | 2,2           | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.264065145 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |  |      | 0,00 |  |  |                      | Algorithm converged. |  |  |         | 0,00  |  |  |                      | NE                   |  |  |      | 0,9999 |  |  |    | >999.99 |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00                 |  |  |  | NE   |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness          | >= 75 years          | 54         | 7,4                 | 0          | 0,0        | 53                       | 7,4                                | 1   | 1,9           | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046215 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |  |      | 0,00 |  |  |                      | Algorithm converged. |  |  |         | 0,00  |  |  |                      | NE                   |  |  |      | 0,9999 |  |  |    | >999.99 |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00                 |  |  |  | NE   |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural | < 18 years           | 21         | 2,9                 | 0          | 0,0        | 21                       | 2,9                                | 0   | 0,0           | NE   |  |  |   | NE  |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | NE                   |  |  |         | -     |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | NE                   |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5                | 1          | 0,2        | 511                      | 70,9                               | 0   | 0,0           | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | Algorithm converged. |  |  |         | NE    |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE   |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2                | 0          | 0,0        | 136                      | 18,9                               | 0   | 0,0           | NE   |  |  |   | NE  |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | NE                   |  |  |         | NE    |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                   |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dizziness postural | >= 75 years          | 54         | 7,4                 | 0          | 0,0        | 53                       | 7,4                                | 0   | 0,0           | NE   |  |  |   | NE  |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | NE                   |  |  |         | NE    |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                   |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dysgeusia          | < 18 years           | 21         | 2,9                 | 0          | 0,0        | 21                       | 2,9                                | 0   | 0,0           | NE   |  |  |   | NE  |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | NE                   |  |  |         | -     |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                   |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dysgeusia          | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5                | 2          | 0,4        | 511                      | 70,9                               | 1   | 0,2           | 2,05   |  |  |   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   |                                    |  |      | 0,19 |  |  |                      | 22,66                |  |  |         | 0,002 |  |  |                      | Algorithm converged. |  |  |      | -0,005 |  |  |    | 0,009   |  |  |  | 2,04                 |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,19 |  |  |  | 22,47 |  |  |  | 0,5589 |  |  |  | 0,49 |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | 0,04 |  |  |  | 5,38 |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dysgeusia          | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2                | 1          | 0,6        | 136                      | 18,9                               | 0   | 0,0           | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | Algorithm converged. |  |  |         | NE    |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE   |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Dysgeusia          | >= 75 years          | 54         | 7,4                 | 0          | 0,0        | 53                       | 7,4                                | 0   | 0,0           | NE   |  |  |   | NE  |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | NE                   |  |  |         | NE    |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE   |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia      | < 18 years           | 21         | 2,9                 | 0          | 0,0        | 21                       | 2,9                                | 0   | 0,0           | NE   |  |  |   | NE  |                                    |  |      | NE   |  |  |                      | NE                   |  |  |         | -     |  |  |                      | NE                   |  |  |      | NE     |  |  |    | NE      |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                   |  |  |  |      |  |  |  |       |  |  |  |        |  |  |  |      |  |  |  |                      |  |  |  |      |  |  |  |      |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                          |               |                      | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |               |                      |      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |    |    |
|--------------------------|---------------|----------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|--|----|---|---------------|----------------------|------|----|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                          |               |                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |  |    |   | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk                      |         |                      |                      |    |    |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 1        | 0,6        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Nervous system disorders | Hypoaesthesia | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Paraesthesia  | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Paraesthesia  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Nervous system disorders | Paraesthesia  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Paraesthesia  | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Seizure       | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Seizure       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Nervous system disorders | Seizure       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Seizure       | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Somnolence    | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Somnolence    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Nervous system disorders | Somnolence    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Somnolence    | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Syncope       | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Syncope       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1        | 0,2        | 511                 | 70,9 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders | Syncope       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Syncope       | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Tremor        | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -       | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Tremor        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |
| Nervous system disorders | Tremor        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                          |            |                      | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |               |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|--------------------------|------------|----------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|--|----|---|---------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|--|--|
|                          |            |                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |  |    |   | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      |                                    |    |  |  |
| Nervous system disorders | Tremor     | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 1 | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Psychiatric disorders    |            | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    |            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 2 | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Psychiatric disorders    |            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 1 | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Psychiatric disorders    |            | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Depression | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Depression | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Psychiatric disorders    | Depression | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Depression | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Insomnia   | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders    | Insomnia   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

| Disorders                   | Symptoms   | Age                  | N=730    |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |     |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |       |   |   |    |    |                      |        |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |        |         |                      |      |                      |  |  |  |
|-----------------------------|------------|----------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|-----|-----|------------------------------------|--|-------|-------|---|---|----|----|----------------------|--------|----------------------|------|------------------------------------|----|---------|----------------------|--------|---------|----------------------|------|----------------------|--|--|--|
|                             |            |                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |     |     | Absolute Risk Difference           |  |       |       | Relative Risk                                 |   |    |    | Relative Risk        |        |                      |      |                                    |    |         |                      |        |         |                      |      |                      |  |  |  |
| Psychiatric disorders       | Insomnia   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0,0      | 0,0        | 136                 | 18,9 | 1   | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |                      | 0,00   | Algorithm converged. |      |                                    |    | >999.99 | Algorithm converged. |        |         |                      |      |                      |  |  |  |
| Psychiatric disorders       | Insomnia   | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0,0      | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders |            | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0,0      | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders |            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 2,0      | 0,4        | 511                 | 70,9 | 1   | 0,2 | 2,05                               | 0,19   | 22,66 | 0,002 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |    |    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,009                | 2,04 | Algorithm converged.               |    |         |                      | 0,19   | 22,47   | 0,5589               | 0,49 | Algorithm converged. |  |  |  |
| Renal and urinary disorders |            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0,0      | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders |            | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0,0      | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Dysuria    | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0,0      | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Dysuria    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0,0      | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1   | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |                      | 0,00   | Algorithm converged. |      |                                    |    | 0,00    | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |      |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Dysuria    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0,0      | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Dysuria    | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0,0      | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Glycosuria | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0,0      | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Glycosuria | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1,0      | 0,2        | 511                 | 70,9 | 0,0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |                      | NE     | Algorithm converged. |      |                                    |    | NE      | NE                   | NE     | NE      | Algorithm converged. |      |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Glycosuria | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0,0      | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Glycosuria | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0,0      | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Haematuria | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0,0      | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Haematuria | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1,0      | 0,2        | 511                 | 70,9 | 0,0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    |                      | NE     | Algorithm converged. |      |                                    |    | NE      | NE                   | NE     | NE      | Algorithm converged. |      |                      |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Haematuria | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0,0      | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0,0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE  | NE  | NE | NE | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   |                      |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Age, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. It details safety events like Haematuria, Asthma, Epistaxis, and Nasal discomfort across various age groups and clinical conditions.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                              |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |      |
|---|------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|------|
|   |                              |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143254 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,28  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,23                 | 0,9826                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,14 | 6,92 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE   |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |            |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |      |        |                          |        |       |      |   |      |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |        |         |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|------|------|--------|--------------------------|--------|-------|------|---|------|------|----------------------|------------------------------------|----------------------|--------|---------|----------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |            |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |      |      |        | Absolute Risk Difference |        |       |      | Relative Risk   |      |      |                      | Relative Risk                      |                      |        |         |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 3          | 0,6 | 511                 | 70,9 | 4          | 0,8 | 0,77                               | 0,17 | 3,44 | -0,002 | Algorithm converged.     | -0,012 | 0,008 | 0,77 | Algorithm converged.  | 0,17 | 3,41 | 0,7268               | 1,30                               | Algorithm converged. | 0,29   | 5,80    |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 2          | 1,5 | 0,88                               | 0,12 | 6,30 | -0,002 | Algorithm converged.     | -0,029 | 0,025 | 0,88 | Algorithm converged.  | 0,13 | 6,14 | 0,8952               | 1,14                               | Algorithm converged. | 0,16   | 7,98    |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |      |      |        |                          |        |       |      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |      |      |        |                          |        |       |      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Dermatitis | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Eczema     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE    | NE   | NE  | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|  |               |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |                          |      |   |               |                      |        |                      |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |                      |      |       |    |    |    |
|--|---------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|--------------------------|------|---|---------------|----------------------|--------|----------------------|------|----------------------|------------------------------------|---------|----------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|
|  |               |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    | Absolute Risk Difference |      |   | Relative Risk |                      |        |                      |      |                      | Relative Risk                      |         |                      |      |                      |      |       |    |    |    |
|  |               |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |                          |      |   |               |                      |        |                      |      |                      |                                    |         |                      |      |                      |      |       |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999                             | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |       |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |       |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |    |                          | 0,06 | 16,38   | 0,000         | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006                | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06                               | 16,29   | 0,9877               | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                    |              |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                      |        |               |        |                      |               |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |       |
|--|--------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|-------|---|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|---------------|-------|--------|------------------------------------|----------------------|------|-------|
| Disorder                               | AE           | Age Group            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference  |                      |        | Relative Risk |        |                      | Relative Risk |       |        |                                    |                      |      |       |
|  |              |                      | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | OR                                 | 95% CI   | OR    | 95% CI  | OR                   | 95% CI | OR            | 95% CI |                      |               |       |        |                                    |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
|  |              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | 1,02                               | 0,06   | 16,38 | 0,000   | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006         | 1,02   | Algorithm converged. | 0,06          | 16,29 | 0,9877 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |
|  |              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.623384971 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                    | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
|  |              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                    | 0,00   | 0,00          | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
|  |              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
|  |              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
| Vascular disorders                     | Hot flush    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 4          | 0,8    | 0,25                               | 0,03   | 2,28  | -0,006  | Algorithm converged. | -0,014 | 0,003         | 0,26   | Algorithm converged. | 0,03          | 2,28  | 0,2216 | 3,91                               | Algorithm converged. | 0,44 | 34,90 |
|  |              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     | Hot flush    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
|  |              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
| Vascular disorders                     | Hypertension | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | 1,02                               | 0,06   | 16,38 | 0,000   | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006         | 1,02   | Algorithm converged. | 0,06          | 16,29 | 0,9877 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |
|  |              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     | Hypertension | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |
|  |              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                    |              |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |
|--------------------|--------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|----|----|----|----|
|                    |              |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |
|                    |              |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      |                                    |    |    |    |    |    |
| Vascular disorders | Hypertension | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |    |    |    |    |
| Vascular disorders | Hypertension | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE |
| Vascular disorders | Hypertension | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_AEG1\_SEAB.zls  
 09JUL2020 18:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                                      |                         |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |  |                          |                    |              |              |   |                    |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |              |              |         |    |                      |      |       |
|--------------------------------------|-------------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--|--------------------------|--------------------|--------------|--------------|---|--------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------|----|----------------------|------|-------|
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term   | Level | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |              |  | Absolute Risk Difference |                    |              |              | Relative Risk   |                    |              |              | Relative Risk                      |                               |               |                    |              |              |         |    |                      |      |       |
|                                      |                         |       | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL                                       | Absolute Risk            | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk   | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |         |    |                      |      |       |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | <= 14 | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 5          | 1,5 | 0,40                               |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,08                     | 2,06               | -0,009       |              | Algorithm converged.  | -0,025             | 0,007        | 0,40         |                                    | Algorithm converged.          | 0,08          | 2,05               | 0,2729       | -            | 2,49    |    | Algorithm converged. | 0,49 | 12,76 |
| Blood and lymphatic system disorders |                         | >= 15 | 399      | 54,7 | 5          | 1,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |                    |              | *            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                    |              | NE           |                                    | Algorithm converged.          | NE            | NE                 | NE           |              | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 3          | 0,9 | 0,33                               |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03                     | 3,21               | -0,006       |              | Algorithm converged.  | -0,018             | 0,006        | 0,33         |                                    | Algorithm converged.          | 0,03          | 3,20               | 0,3416       | -            | 2,99    |    | Algorithm converged. | 0,31 | 28,61 |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                 | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |                    |              | *            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                    |              | NE           |                                    | Algorithm converged.          | NE            | NE                 | NE           |              | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |                    |              | *            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                    |              | NE           |                                    | Algorithm converged.          | NE            | NE                 | NE           | -            | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |              | NE   | NE                       | NE                 | NE           | NE           | NE  | NE                 | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE      | NE | NE                   | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |                    |              | *            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                    |              | 0,00         |                                    | Algorithm converged.          | 0,00          | NE                 | 0,9999       | -            | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia             | >= 15 | 399      | 54,7 | 3          | 0,8 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |                    |              | *            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                    |              | NE           |                                    | Algorithm converged.          | NE            | NE                 | NE           |              | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |              | NE   | NE                       | NE                 | NE           | NE           | NE  | NE                 | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | -            | NE           |         | NE | NE                   | NE   |       |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia        | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |                    |              | *            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                    |              | NE           |                                    | Algorithm converged.          | NE            | NE                 | NE           |              | NE      |    | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis          | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |                    |              | *            | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                    |              | 0,00         |                                    | Algorithm converged.          | 0,00          | NE                 | 0,9999       | -            | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                            |                       | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------------|-----------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
|                            |                       | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |
| Eye disorders              | Lacrimation increased | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 12 | 3,6                 | 332 | 46,0       | 18 | 5,4                                | 0,66 |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 26 | 6,5                 | 389 | 54,0       | 26 | 6,7                                | 0,97 |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 2  | 0,6                                | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | >= 15    | 399 | 54,7       | 3  | 0,8                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Colitis               | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | <= 14    | 331 | 45,3       | 7  | 2,1                 | 332 | 46,0       | 8  | 2,4                                | 0,88 |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                                     | Composite symptom score at baseline |            |                     |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil                 |      |      |        |                      |        |       |      |                      |      |      |        |   |         |                      |      |       |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|---------------------|------------|------------------------------------|------|--|--|--|------|------|--------|----------------------|--------|-------|------|----------------------|------|------|--------|---|---------|----------------------|------|-------|
|  |                                     | (N=730)                             |            | Oseltamivir (N=721) |            | Odds Ratio                         |      |  |  | Absolute Risk Difference                           |      |      |        | Relative Risk        |        |       |      |                      |      |      |        |   |         |                      |      |       |
|  |                                     | Patients                            | with Event | Patients            | with Event |                                    |      |  |  |  |      |      |        |                      |        |       |      |                      |      |      |        |   |         |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                            | <= 14                               | 331 45,3   | 1 0,3               | 332 46,0   | 2 0,6                              | 0,50 |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54 | -0,003 | Algorithm converged. | -0,013 | 0,007 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,50 | 0,5723 | - | 1,99    | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                            | >= 15                               | 399 54,7   | 6 1,5               | 389 54,0   | 7 1,8                              | 0,83 |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28 | 2,50 | -0,003 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,015 | 0,84 | Algorithm converged. | 0,28 | 2,46 | 0,7449 |   | 1,20    | Algorithm converged. | 0,41 | 3,53  |
| General disorders and administration site conditions |                                     | <= 14                               | 331 45,3   | 1 0,3               | 332 46,0   | 2 0,6                              | 0,50 |  |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54 | -0,003 | Algorithm converged. | -0,013 | 0,007 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,50 | 0,5723 | - | 1,99    | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |
| General disorders and administration site conditions |                                     | >= 15                               | 399 54,7   | 1 0,3               | 389 54,0   | 0 0,0                              | *    |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |        |                      |        |       | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |   | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | <= 14                               | 331 45,3   | 0 0,0               | 332 46,0   | 1 0,3                              | *    |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |        |                      |        |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | >= 15                               | 399 54,7   | 0 0,0               | 389 54,0   | 0 0,0                              | NE   |  |  |  | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     |   | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | <= 14                               | 331 45,3   | 1 0,3               | 332 46,0   | 0 0,0                              | *    |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |        |                      |        |       | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |   | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | >= 15                               | 399 54,7   | 0 0,0               | 389 54,0   | 0 0,0                              | NE   |  |  |  | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     |   | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | <= 14                               | 331 45,3   | 0 0,0               | 332 46,0   | 1 0,3                              | *    |  |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |        |                      |        |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral                   | >= 15                               | 399 54,7   | 0 0,0               | 389 54,0   | 0 0,0                              | NE   |  |  |  | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     |   | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain           | <= 14                               | 331 45,3   | 0 0,0               | 332 46,0   | 0 0,0                              | NE   |  |  |  | NE   | NE   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     |   | NE      | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |                           | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |   |        |                      |        |        |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |        |        |                      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|---------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|---|--------|----------------------|--------|--------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                           | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |   |        | Relative Risk        |        |        |        | Relative Risk                      |                      |                      |        |        |                      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Vessel puncture site pain | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 0,9999 | -                                  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Hepatobiliary disorders                              |                           | >= 15    | 399 | 54,7       | 2  | 0,5                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholelithiasis            | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Hepatobiliary disorders                              | Cholelithiasis            | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 0,9999 | -                                  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatic function abnormal | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations                          |                           | <= 14    | 331 | 45,3       | 11 | 3,3                 | 332 | 46,0       | 18 | 5,4                                | 0,60 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 1,29  | -0,021 | Algorithm converged. | -0,052 | 0,010  | 0,61   | Algorithm converged.               | 0,29                 | 1,28                 | 0,1915 | 0,7272 | 1,63                 | Algorithm converged. | 0,78 | 3,40  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                          |                           | >= 15    | 399 | 54,7       | 11 | 2,8                 | 389 | 54,0       | 21 | 5,4                                | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 1,04  | -0,026 | Algorithm converged. | -0,054 | 0,001  | 0,51   | Algorithm converged.               | 0,25                 | 1,04                 | 0,0658 | 1,96   | Algorithm converged. | 0,96                 | 4,01 |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                          | Bronchitis                | <= 14    | 331 | 45,3       | 2  | 0,6                 | 332 | 46,0       | 9  | 2,7                                | 0,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 1,02  | -0,021 | Algorithm converged. | -0,040 | -0,002 | 0,22   | Algorithm converged.               | 0,05                 | 1,02                 | 0,0536 | 0,1232 | 4,49                 | Algorithm converged. | 0,98 | 20,61 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                          | Bronchitis                | >= 15    | 399 | 54,7       | 5  | 1,3                 | 389 | 54,0       | 5  | 1,3                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 3,39  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,016 | 0,015  | 0,97   | Algorithm converged.               | 0,28                 | 3,34                 | 0,9678 | 1,03   | Algorithm converged. | 0,30                 | 3,52 |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                          | Candida infection         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE     | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                          | Candida infection         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                                   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |        |                      |        |               |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |       |    |    |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|----|----|
|                             |                                   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |         |                      |      |       |    |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis                    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |                      |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis                    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |                      |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |                      |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                   | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 2 | 0,5                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,38  | -0,003 | Algorithm converged. | -0,011 | 0,006         | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,35                               | 0,5568 | -  | 2,05    | Algorithm converged. | 0,19 | 22,53 |    |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |                                   | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |                      |      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |                      |       |      |
|--|-----------------------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|------|----------------------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|------|
|  |                                   | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk        |      |                      |        | Relative Risk                      |                      |                      |                      |                      |       |      |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection | <= 14    | 331 | 45,3       | 2  | 0,6                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |      |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 2  | 0,5                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,38                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,011 | 0,006                | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04   | 5,35                               | 0,5568               | 2,05                 | Algorithm converged. | 0,19                 | 22,53 |      |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |      |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE     |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |       |      |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |                      |       |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |       |      |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | NE     | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |                      |       |      |
| Investigations                                 |                                   | <= 14    | 331 | 45,3       | 7  | 2,1                 | 332 | 46,0       | 16 | 4,8                                | 0,43 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17 | 1,05                     | -0,027 | Algorithm converged. | -0,055 | 0,001                | 0,44 | Algorithm converged. | 0,18   | 1,05                               | 0,0651               | 0,1444               | 2,28                 | Algorithm converged. | 0,95  | 5,47 |
| Investigations                                 |                                   | >= 15    | 399 | 54,7       | 11 | 2,8                 | 389 | 54,0       | 10 | 2,6                                | 1,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45 | 2,56                     | 0,002  | Algorithm converged. | -0,021 | 0,024                | 1,07 | Algorithm converged. | 0,46   | 2,50                               | 0,8711               | 0,93                 | Algorithm converged. | 0,40                 | 2,17  |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                |  | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |       |                          |  |        |               |      |                      |               |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |
|----------------|--|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|------|-------|--------------------------|--|--------|---------------|------|----------------------|---------------|-------|--------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|
|                |  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |      |       | Absolute Risk Difference |  |        | Relative Risk |      |                      | Relative Risk |       |        |                                    |      |                      |      |       |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased <= 14   | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | 2,01                               | 0,18 | 22,30 | 0,003                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,007  | 0,013         | 2,01 | Algorithm converged. | 0,18          | 22,02 | 0,5690 | -                                  | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,47  |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased >= 15   | 399      | 54,7 | 5          | 1,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *      |               | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | 1,00                               | 0,06 | 16,10 | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,008 | 0,008         | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06          | 15,97 | 0,9983 | -                                  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased >= 15 | 399      | 54,7 | 2          | 0,5 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *      |               | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased <= 14 | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *      |               | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                                  | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased >= 15 | 399      | 54,7 | 2          | 0,5 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *      |               | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                                 | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Blood bilirubin increased <= 14            | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE     | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Blood bilirubin increased >= 15            | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | 0,97                               | 0,06 | 15,64 | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,007 | 0,007         | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06          | 15,53 | 0,9857 | -                                  | 1,03 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,34 |
| Investigations | Blood calcium decreased <= 14              | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE     | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Blood calcium decreased >= 15              | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *      |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99                            | NE   | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Blood calcium increased <= 14              | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | *                                  |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *      |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99                            | NE   | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Blood calcium increased >= 15              | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE     | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Blood chloride decreased <= 14             | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *      |               | NE   | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                                  | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Blood chloride decreased >= 15             | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE            | NE    | NE     | -                                  | NE   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |        |         |                      |                      |      |       |
|----------------|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|------------------------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |                      |                                    |      | Relative Risk |        |         |                      |                      |      |       |
| Investigations | Blood potassium increased            | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations | Blood potassium increased            | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations | Blood pressure systolic decreased    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations | Blood uric acid increased            | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE            | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood uric acid increased            | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Blood urine present                  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations | Blood urine present                  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | C-reactive protein increased         | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,013 | 0,007         | 0,50                 | Algorithm converged.               | 0,05 | 5,50          | 0,5723 | -       | 1,99                 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007         | 0,97                 | Algorithm converged.               | 0,06 | 15,53         | 0,9857 | -       | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,34 |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Creatinine renal clearance increased | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE            | -      | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Investigations | Electrocardiogram abnormal           | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with multiple columns including Patients with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and specific clinical findings like Electrocardiogram abnormal, Gamma-glutamyltransferase increased, etc.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                |                                  |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |                      |               |                      |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |                      |      |       |    |
|----------------|----------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|----------------------|---------------|----------------------|--------|-------|------------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-------|----|
|                |                                  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |                      | Relative Risk |                      |        |       | Relative Risk                      |                      |      |                      |      |       |    |
| Investigations | Neutrophil count increased       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Investigations | Platelet count abnormal          | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |    |
| Investigations | Platelet count abnormal          | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Investigations | Platelet count decreased         | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |    |
| Investigations | Platelet count decreased         | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Investigations | Red blood cell count decreased   | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                          |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |    |
| Investigations | Transaminases increased          | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688933 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | -     | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |       |    |
| Investigations | Transaminases increased          | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Investigations | Weight increased                 | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688619 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                          |                      | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE     | -     | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |       |    |
| Investigations | Weight increased                 | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Investigations | White blood cell count decreased | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008                | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06   | 15,97 | 0,9983                             | -                    | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |    |
| Investigations | White blood cell count decreased | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                                    |                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |  |                          |  |  |      |               |        |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |   |        |       |      |      |    |    |    |                      |      |       |        |         |         |    |    |    |                      |                      |      |       |
|------------------------------------|-----------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--|--------------------------|--|--|------|---------------|--------|--|--|------------------------------------|--|---|--------|-------|------|------|----|----|----|----------------------|------|-------|--------|---------|---------|----|----|----|----------------------|----------------------|------|-------|
|                                    |                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |      | Relative Risk |        |  |  | Relative Risk                      |  |   |        |       |      |      |    |    |    |                      |      |       |        |         |         |    |    |    |                      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 3 | 0,9                 | 332 | 46,0       | 3 | 0,9                                | 1,00 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 5,01          | 0,000  |  |  |                                    |  | Algorithm converged.  | -0,014 | 0,014 | 1,00 |      |    |    |    | Algorithm converged. | 0,20 | 4,93  | 0,9970 | -       | 1,00    |    |    |    |                      | Algorithm converged. | 0,20 | 4,90  |
| Metabolism and nutrition disorders |                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 1,95 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,64         | 0,002  |  |  |                                    |  | Algorithm converged.  | -0,006 | 0,011 | 1,95 |      |    |    |    | Algorithm converged. | 0,18 | 21,42 | 0,5850 |         | 0,51    |    |    |    | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,63 |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite    | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | 0,50 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54          | -0,003 |  |  |                                    |  | Algorithm converged.  | -0,013 | 0,007 | 0,50 |      |    |    |    | Algorithm converged. | 0,05 | 5,50  | 0,5723 | -       | 1,99    |    |    |    |                      | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite    | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |  |  |                                    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |      | NE   |    |    |    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     |         | NE      |    |    |    | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |  |  |                                    |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       |      | 0,00 |    |    |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | -       | >999.99 |    |    |    |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE     |  |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE                   |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |  |  |                                    |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      | NE   |    |    |    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -       | NE      |    |    |    |                      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE     |  |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE      | NE | NE | NE |                      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypochloreaemia       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE     |  |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE      | NE | NE | NE | NE                   |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypochloreaemia       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |  |  |                                    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |      | 0,00 |    |    |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | >999.99 |         |    |    |    | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyponatraemia         | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |  |  |                                    |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      | NE   |    |    |    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     | -       | NE      |    |    |    |                      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyponatraemia         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  | NE   | NE   | NE            | NE     |  |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE      | NE | NE | NE |                      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Patients, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Convergence/Warning/Error messages. Rows list various musculoskeletal and connective tissue disorders.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                    | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |        |                      |        |               |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |      |       |    |    |
|---|--------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|----|----|
|   |                    | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                      |        |         |                      |                      |      |       |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain        | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Nervous system disorders                        |                    | <= 14    | 331 | 45,3       | 4 | 1,2                 | 332 | 46,0       | 5 | 1,5                                | 0,80 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21 | 3,01  | -0,003 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,015         | 0,80                 | Algorithm converged. | 0,22 | 2,96                               | 0,7411 | -       | 1,25                 | Algorithm converged. | 0,34 | 4,60  |    |    |
| Nervous system disorders                        |                    | >= 15    | 399 | 54,7       | 4 | 1,0                 | 389 | 54,0       | 7 | 1,8                                | 0,55 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 1,90  | -0,008 | Algorithm converged. | -0,024 | 0,008         | 0,56                 | Algorithm converged. | 0,16 | 1,89                               | 0,3475 | -       | 1,79                 | Algorithm converged. | 0,53 | 6,08  |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 3 | 0,9                                | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,21  | -0,006 | Algorithm converged. | -0,018 | 0,006         | 0,33                 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,20                               | 0,3416 | -       | 2,99                 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,61 |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness          | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 3 | 0,8                                | 0,65 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 3,90  | -0,003 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,008         | 0,65                 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,87                               | 0,6359 | -       | 1,54                 | Algorithm converged. | 0,26 | 9,16  |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness postural | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness postural | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia          | <= 14    | 331 | 45,3       | 3 | 0,9                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 3,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 29,25   | 0,006  | Algorithm converged. | -0,006 | 0,018         | 3,01                 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,78                              | 0,3390 | -       | 0,33                 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,18  |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dysgeusia          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Hypoaesthesia      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |    |
| Nervous system disorders                        | Hypoaesthesia      | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Paraesthesia       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Paraesthesia       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |    |    |
| Nervous system disorders                        | Seizure            | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | -       | NE                   | NE                   | NE   | NE    | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                          |            | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |     |      |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |    |   |      |                      |      |               |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |  |
|--------------------------|------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|-----|------|---|------------------------------------|----|--|----|---|------|----------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|------|----|--|
|                          |            | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |     |      |   | Absolute Risk Difference           |    |  |    | Relative Risk   |      |                      |      | Relative Risk |        |         |                      |                                    |      |    |  |
| Nervous system disorders | Seizure    | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389 | 54,0 | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |  |
| Nervous system disorders | Somnolence | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332 | 46,0 | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | -       | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Nervous system disorders | Somnolence | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389 | 54,0 | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |  |
| Nervous system disorders | Syncope    | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332 | 46,0 | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | -       | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Nervous system disorders | Syncope    | >= 15    | 399        | 54,7     | 1          | 0,3                 | 389 | 54,0 | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Nervous system disorders | Tremor     | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332 | 46,0 | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | -       | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Nervous system disorders | Tremor     | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389 | 54,0 | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |  |
| Psychiatric disorders    |            | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332 | 46,0 | 2 | 0,6                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Psychiatric disorders    |            | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389 | 54,0 | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |  |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332 | 46,0 | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Psychiatric disorders    | Anxiety    | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389 | 54,0 | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Psychiatric disorders    | Depression | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332 | 46,0 | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | -       | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Psychiatric disorders    | Depression | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389 | 54,0 | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |  |
| Psychiatric disorders    | Insomnia   | <= 14    | 331        | 45,3     | 0          | 0,0                 | 332 | 46,0 | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Psychiatric disorders    | Insomnia   | >= 15    | 399        | 54,7     | 0          | 0,0                 | 389 | 54,0 | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |            | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |      |                          |        |   |        |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |                      |       |    |
|---|------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|------|--------------------------|--------|---|--------|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |            | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |      | Absolute Risk Difference |        |   |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |         |                      |                      |       |    |
| Renal and urinary disorders                     |            | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 1,00 | 0,06 | 16,10                    | 0,000  | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,008         | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,97                              | 0,9983 | -  | 1,00    | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,87 |    |
| Renal and urinary disorders                     |            | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    |      |                          |        | WARNING: Negative of separation of data points detected.  |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Dysuria    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    |      |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Dysuria    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |      |                          |        |   |        |               | NE   | NE                   | NE   | NE                                 |        | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |      |                          |        |   |        |               | NE   | NE                   | NE   | NE                                 |        | -  | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not definite.  |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    |      |                          |        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |      |                          |        |   |        |               | NE   | NE                   | NE   | NE                                 |        | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |            | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 4 | 1,2                                | 0,50 | 0,09 | 2,74                     | -0,006 | Algorithm converged.  | -0,020 | 0,008         | 0,50 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,72                               | 0,4236 | -  | 1,99    | Algorithm converged. | 0,37                 | 10,81 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |            | >= 15    | 399 | 54,7       | 4 | 1,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | 3,93 | 0,44 | 35,31                    | 0,007  | Algorithm converged.  | -0,004 | 0,018         | 3,90 | Algorithm converged. | 0,44 | 34,74                              | 0,2226 |    | 0,26    | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,28  |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |      |                          |        |   |        |               | NE   | NE                   | NE   | NE                                 |        | -  | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma     | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    |      |                          |        | WARNING: Negative of Hessian not definite.  |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |    | NE      | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    |      |                          |        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

Table with columns for Patients, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and subgroups. Rows include various symptoms like Epistaxis, Nasal discomfort, Congestion, Rhinorrhoea, Wheezing, and Skin disorders.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |               | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |       |                      |        |               |        |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |      |                      |      |       |
|--|---------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|-------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|----|------|----------------------|------|-------|
|  |               | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      |        | Relative Risk |        |                      |                      | Relative Risk                      |        |    |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     |    |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | -                    | NE                   | NE                                 | NE     | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis    | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     |    |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema        | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     |    |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | -                    | NE                   | NE                                 | NE     | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Hyperhidrosis | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE     | -                    | NE                   | NE                                 | NE     | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Night sweats  | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus      | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 1,00 | Convergence criterion (GOINV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008         | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,97                              | 0,9983 | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash          | >= 15    | 399 | 54,7       | 2 | 0,5                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|  |               | (N=730)  |       |            |       | Oseltamivir (N=721) |       |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |     |                          |      |        |               |        |     |        |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |                      |                      |       |        |    |      |                      |      |       |
|--|---------------|----------|-------|------------|-------|---------------------|-------|------------|-------|------------------------------------|--------|-----|--------------------------|------|--------|---------------|--------|-----|--------|--|--|------------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|--------|----|------|----------------------|------|-------|
|  |               | Patients |       | with Event |       | Patients            |       | with Event |       | Odds Ratio                         |        |     | Absolute Risk Difference |      |        | Relative Risk |        |     |        |  |  | Relative Risk                      |        |        |         |                      |                      |       |        |    |      |                      |      |       |
| System Organ Class                     | Adverse Event | <= 14    | >= 15 | <= 14      | >= 15 | <= 14               | >= 15 | <= 14      | >= 15 | OR                                 | 95% CI | OR  | 95% CI                   | OR   | 95% CI | OR            | 95% CI | OR  | 95% CI | OR   | 95% CI   | OR                                 | 95% CI |        |         |                      |                      |       |        |    |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 0          | 0     | 0,0                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 0             | 0      | 0,0 | 0,0    | NE   | NE   | NE                                 | NE     | NE     | NE      |                      |                      |       |        |    |      |                      |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria     | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 0          | 0     | 0,0                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 1             | 0      | 0,3 | 0,0    | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00                               | 0,00   | NE     | 0,9999  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |    |      |                      |      |       |
| Vascular disorders                     |               | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 1          | 0     | 0,3                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 1             | 0      | 0,3 | 1,00   | 0,06   | 0,06   | 16,10                              | 0,000  | 0,00   | 0,00    | 0,00                 | 0,06                 | 15,97 | 0,9983 | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Vascular disorders                     |               | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 0          | 0     | 0,0                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 3             | 0      | 0,8 | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00   | 0,00                               | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |        |    |      |                      |      |       |
| Vascular disorders                     | Hot flush     | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 1          | 0     | 0,3                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 1             | 0      | 0,3 | 1,00   | 0,06   | 0,06   | 16,10                              | 0,000  | 0,00   | 0,00    | 0,00                 | 0,06                 | 15,97 | 0,9983 | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Vascular disorders                     | Hot flush     | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 0          | 0     | 0,0                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 0             | 0      | 0,0 | NE     | NE   | NE   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     | Hypertension  | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 0          | 0     | 0,0                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 0             | 0      | 0,0 | NE     | NE   | NE   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     | Hypertension  | <= 14    | >= 15 | 331        | 399   | 45,3                | 54,7  | 0          | 0     | 0,0                                | 0,0    | 332 | 389                      | 46,0 | 54,0   | 3             | 0      | 0,8 | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00   | 0,00                               | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |        |    |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                    |                              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |               |              |               |   |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |      |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|---|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|------|
| MedDRA System Organ Class            | MedDRA Preferred Term        | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                      | Relative Risk |              |               |   |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                    |                      |              |      |
|                                      |                              |                   | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |      |
| Blood and lymphatic system disorders |                              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE   |
| Blood and lymphatic system disorders |                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 7          | 1,2 | 553                 | 76,7 | 5          | 0,9 | 1,38                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,44                     | 4,38         | 0,003         | Algorithm converged. | -0,009        | 0,016        | 1,38          | Algorithm converged.                                | 0,44         | 4,31                               | 0,5824         |                               |               | 0,73               | Algorithm converged. | 0,23         | 2,27 |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Anaemia                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | 0,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 3,93         | -0,002        | Algorithm converged. | -0,010        | 0,006        | 0,66          | Algorithm converged.                                | 0,11         | 3,91                               | 0,6435         |                               |               | 1,52               | Algorithm converged. | 0,26         | 9,09 |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Iron deficiency anaemia      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                                    |                |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE   |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Neutropenia                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 2,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 28,56        | 0,004         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,011        | 2,95          | Algorithm converged.                                | 0,31         | 28,29                              | 0,3479         |                               |               | 0,34               | Algorithm converged. | 0,04         | 3,25 |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytopenia             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                                    |                |                               |               | NE                 | Algorithm converged. | NE           | NE   |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |      |
| Blood and lymphatic system disorders | Thrombocytosis               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                      |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |                                    |                |                               |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00         | NE   |
| Cardiac disorders                    |                              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |      |
| Cardiac disorders                    |                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 2,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31                     | 28,56        | 0,004         | Algorithm converged. | -0,003        | 0,011        | 2,95          | Algorithm converged.                                | 0,31         | 28,29                              | 0,3479         |                               |               | 0,34               | Algorithm converged. | 0,04         | 3,25 |
| Cardiac disorders                    | Left ventricular hypertrophy | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE            | NE  | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cardiac disorders           | Left ventricular hypertrophy | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Cardiac disorders           | Palpitations                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Cardiac disorders           | Palpitations                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Cardiac disorders           | Sinus tachycardia            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Cardiac disorders           | Tachycardia                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Cardiac disorders           | Tachycardia                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Ear and labyrinth disorders |                              | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Ear and labyrinth disorders |                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 2,96                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 28,56 | 0,004                    | Algorithm converged. | -0,003 | 0,011 | 2,95          | Algorithm converged. | 0,31 | 28,29 | 0,3479                             | 0,34 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,25 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort               | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear pain                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                         |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |                          |                      |        |                      |       |                      |               |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |      |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|-------|--------------------------|----------------------|--------|----------------------|-------|----------------------|---------------|---------|----------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|------|
| Disorder                    | Subgroup                | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference |                      |        | Relative Risk        |       |                      | Relative Risk |         |                      |                                    |                      |                      |       |      |
|                             |                         |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper  | RR    | 95% CI                   | Lower                | Upper  | Lower                | Upper | Lower                | Upper         |         |                      |                                    |                      |                      |       |      |
| Ear and labyrinth disorders | Middle ear effusion     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | 0,00                     | 0,00                 | 0,9999 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   | 0,9999        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |                      |       |      |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | NE                       | NE                   | NE     | Algorithm converged. | NE    | NE                   | NE            | -       | NE                   | Algorithm converged.               | NE                   | NE                   |       |      |
| Ear and labyrinth disorders | Tinnitus                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE    | NE                   | NE            | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |
| Eye disorders               |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE    | NE                   | NE            | -       | NE                   | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |
| Eye disorders               |                         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4    | 0,49                               | 0,04   | 5,43  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,008 | 0,004                | 0,49  | Algorithm converged. | 0,04          | 5,41    | 0,5620               | 2,03                               | Algorithm converged. | 0,18                 | 22,35 |      |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE    | NE                   | NE            | -       | NE                   | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |
| Eye disorders               | Conjunctivitis allergic | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | 0,98                               | 0,06   | 15,77 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005                | 0,98  | Algorithm converged. | 0,06          | 15,69   | 0,9909               | 1,02                               | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,21 |      |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE    | NE                   | NE            | -       | NE                   | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |
| Eye disorders               | Lacrimation increased   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | 0,00                     | 0,00                 | 0,9999 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   | 0,9999        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Asia              | 168      | 23,0 | 5          | 3,0 | 168                 | 23,3 | 12         | 7,1    | 0,40                               | 0,14   | 1,16  | -0,042                   | Algorithm converged. | -0,088 | 0,005                | 0,42  | Algorithm converged. | 0,15          | 1,16    | 0,0929               | 0,1079                             | 2,40                 | Algorithm converged. | 0,86  | 6,66 |
| Gastrointestinal disorders  |                         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 33         | 5,9 | 553                 | 76,7 | 32         | 5,8    | 1,02                               | 0,62   | 1,68  | 0,001                    | Algorithm converged. | -0,027 | 0,028                | 1,01  | Algorithm converged. | 0,63          | 1,63    | 0,9516               | 0,99                               | Algorithm converged. | 0,61                 | 1,58  |      |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE    | NE                   | NE            | -       | NE                   | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal discomfort    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | 0,00                     | 0,00                 | 0,9999 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   | 0,9999        | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |                      |       |      |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE                   | NE    | NE                   | NE            | -       | NE                   | NE                                 | NE                   | NE                   |       |      |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | 2,96                               | 0,31   | 28,56 | 0,004                    | Algorithm converged. | -0,003 | 0,011                | 2,95  | Algorithm converged. | 0,31          | 28,29   | 0,3479               | 0,34                               | Algorithm converged. | 0,04                 | 3,25  |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region          |                                 |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------|-------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                            |                                 |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      |                      |      |       | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                            |                                 |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper            | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Colitis                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Colitis                         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation                    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Constipation                    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,005 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9909                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 8          | 4,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 12         | 2,1 | 553                 | 76,7 | 13         | 2,4 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41 | 2,00                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,020        | 0,015 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,42 | 1,97  | 0,8080                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005        | 0,005 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9909                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,016        | 0,016 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 | 1,0000                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Faeces soft                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Lip ulceration                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                          | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 3          | 1,8 | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,20                     | -0,012 | Algorithm converged. | -0,035        | 0,011 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,17  | 0,3392                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                                    |                                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |                      |       |    |
|--|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|-------|------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |       |      | Relative Risk        |                      |      |                                    |        |                      |                      |                      |       |    |
|  |                                     |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |   |       |      |                      |                      |      |                                    |        |                      |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 11         | 2,0 | 553                 | 76,7 | 20         | 3,6 | 0,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 1,12                     | -0,017 | Algorithm converged. | -0,036  | 0,003 | 0,54 | Algorithm converged. | 0,26                 | 1,12 | 0,0975                             | 1,85   | Algorithm converged. | 0,89                 | 3,82                 |       |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                          | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Stomatitis                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                            | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,53                     | -0,006 | Algorithm converged. | -0,026  | 0,014 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,46 | 0,5699                             | -      | 2,00                 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,85 |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 6          | 1,1 | 553                 | 76,7 | 7          | 1,3 | 0,84                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28 | 2,52                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,015  | 0,011 | 0,84 | Algorithm converged. | 0,29                 | 2,49 | 0,7582                             |        | 1,19                 | Algorithm converged. | 0,40                 | 3,51  |    |
| General disorders and administration site conditions |                                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 13.922366147 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| General disorders and administration site conditions |                                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 28.866761938 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746849881 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| General disorders and administration site conditions | Chest pain                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     |                      | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Complication associated with device | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                                   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |                          |    |    |    |               |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |         |                      |      |    |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|------|------------------------------------|---------------|---------|----------------------|------|----|
| Infections and infestations | Candida infection                 | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |                      |      |                                    | Relative Risk |         |                      |      |    |
|                             |                                   |                   | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE                                 | NE            | NE      | NE                   | NE   |    |
| Infections and infestations | Candida infection                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Conjunctivitis                    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |    |                          |    |    |    |               |                      |      |                                    |               |         |                      |      |    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis                    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |    |                          |    |    |    |               |                      |      |                                    |               |         |                      |      |    |
| Infections and infestations | Gastroenteritis                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |    |                          |    |    |    |               |                      |      |                                    |               |         |                      |      |    |
| Infections and infestations | Hepatitis C                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |    |                          |    |    |    |               |                      |      |                                    |               |         |                      |      |    |
| Infections and infestations | Lower respiratory tract infection | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

# Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |  |  |               |       |        |                      |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |       |        |         |      |                      |      |       |    |    |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|--|---------------|-------|--------|----------------------|--------|-------|------------------------------------|----------------------|------|-------|--------|---------|------|----------------------|------|-------|----|----|
|                             |                                       |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  | Absolute Risk Difference |  |  | Relative Risk |       |        |                      |        |       | Relative Risk                      |                      |      |       |        |         |      |                      |      |       |    |    |
| Infections and infestations |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |                          |  |  |               |       |        |                      |        |       |                                    |                      |      |       |        |         |      |                      |      |       |    |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                       | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06          | 16,12 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00                               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 | 1,0000 | -       | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |    |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |        |                      |        |       |                                    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | >999,99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Oral candidiasis                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06          | 15,77 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9909 |         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |    |    |
| Infections and infestations | Otitis media                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7 | 0,24                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03          | 2,20  | -0,005 | Algorithm converged. | -0,013 | 0,002 | 0,25                               | Algorithm converged. | 0,03 | 2,19  | 0,2090 |         | 4,07 | Algorithm converged. | 0,46 | 36,26 |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis                           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis                           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06          | 15,77 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9909 |         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |        |                      |        |       |                                    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 | >999,99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia                             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | 0,65                               |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11          | 3,93  | -0,002 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,006 | 0,66                               | Algorithm converged. | 0,11 | 3,91  | 0,6435 |         | 1,52 | Algorithm converged. | 0,26 | 9,09  |    |    |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |
| Infections and infestations | Respiratory tract infection bacterial | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |        |                      |        |       |                                    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     |         | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |        |                      |        |       |                                    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     |         | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |    |
| Infections and infestations | Sinobronchitis                        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE      | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CD70160/CV40919/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_eq\_AEG1\_SEAB.xls  
 05JUL2020 16:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                              |                                   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |
|--|-----------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                                   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      | Relative Risk        |                      |      |                                    |        |      |                      |                      |       |    |
|  |                                   |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |                      |      |                                    |        |      |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis                         | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 4          | 2,4 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,22                     | -0,018 | Algorithm converged. | -0,044        | 0,008 | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,21 | 0,2128                             | -      | 4,00 | Algorithm converged. | 0,45                 | 35,42 |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis                         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 9          | 1,6 | 553                 | 76,7 | 12         | 2,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 1,76                     | -0,006 | Algorithm converged. | -0,022        | 0,010 | 0,74 | Algorithm converged. | 0,31                 | 1,74 | 0,4868                             | -      | 1,36 | Algorithm converged. | 0,58                 | 3,19  |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,43                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,008        | 0,004 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,41 | 0,5620                             | -      | 2,03 | Algorithm converged. | 0,18                 | 22,35 |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                    | Vaginal infection                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infections and infestations                    | Vulvovaginal mycotic infection    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |                                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |                                   |                   | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |                          |    |    |               |                      |      |    |        |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |  |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|--------------------------|----|----|---------------|----------------------|------|----|--------|---------|------------------------------------|------|----|--|
|                   |                                   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    | Absolute Risk Difference |    |    | Relative Risk |                      |      |    |        |         | Relative Risk                      |      |    |  |
|                   |                                   |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |                          |    |    |               |                      |      |    |        |         |                                    |      |    |  |
| Investigations    | Blood calcium decreased           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Investigations    | Blood calcium increased           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |  |
| Investigations    | Blood calcium increased           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Investigations    | Blood chloride decreased          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |  |
| Investigations    | Blood chloride decreased          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |  |
| Investigations    | Blood potassium increased         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |  |
| Investigations    | Blood potassium increased         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Investigations    | Blood pressure systolic decreased | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |  |
| Investigations    | Blood pressure systolic decreased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Investigations    | Blood uric acid increased         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |  |
| Investigations    | Blood uric acid increased         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |                                      |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |       |    |                          |       |   |               |        |                      |                      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
|-------------------|--------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|-------|----|--------------------------|-------|---|---------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|----|------|----------------------|------|-------|
| Investigations    | Blood urine present                  | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |       |    | Absolute Risk Difference |       |   | Relative Risk |        |                      |                      |                      |        | Relative Risk                      |         |                      |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
|                   |                                      |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper | OR | 95% CI                   | Lower | Upper   | OR            | 95% CI | Lower                | Upper                |                      |        |                                    |         |                      |         |                      |                      |    |      |                      |      |       |
| Investigations    | Blood urine present                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2    | *                                  |       |    |                          |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 13.922366197 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00    | NE                   |                      |    |      |                      |      |       |
| Investigations    | Blood urine present                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 |       |    |                          |       |   |               |        | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |                                    |         | NE                   | NE      | NE                   | NE                   |    |      |                      |      |       |
| Investigations    | C-reactive protein increased         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | *                                  |       |    |                          |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00    | NE                   |                      |    |      |                      |      |       |
| Investigations    | C-reactive protein increased         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4    | 0,98                               |       |    |                          |       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,14          | 7,01   | 0,000                | Algorithm converged. | -0,007               | 0,007  | 0,98                               |         | Algorithm converged. | 0,14    | 6,96                 | 0,9871               |    | 1,02 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,19  |
| Investigations    | Creatinine renal clearance increased | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |       |    |                          |       |   |               |        | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |                                    |         | NE                   | NE      | NE                   | NE                   |    |      |                      |      |       |
| Investigations    | Creatinine renal clearance increased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  |       |    |                          |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE      |                      |         | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE   |                      |      |       |
| Investigations    | Electrocardiogram abnormal           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |       |    |                          |       |   |               |        | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |                                    |         | NE                   | NE      | NE                   | NE                   |    |      |                      |      |       |
| Investigations    | Electrocardiogram abnormal           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5    | *                                  |       |    |                          |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        |                      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999  | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |      |                      |      |       |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferase increased  | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | 1,00                               |       |    |                          |       | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,06          | 16,12  | 0,000                | Algorithm converged. | -0,016               | 0,016  | 1,00                               |         | Algorithm converged. | 0,06    | 15,86                | 1,0000               | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferase increased  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  |       |    |                          |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        |                      | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE      |                      |         | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE   |                      |      |       |
| Investigations    | Hepatic enzyme increased             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |       |    |                          |       |   |               |        | NE                   | NE                   | NE                   | NE     |                                    |         | NE                   | NE      | NE                   | NE                   |    |      |                      |      |       |
| Investigations    | Hepatic enzyme increased             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  |       |    |                          |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |               |        |                      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999  | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |                               |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |  |   |        |       |      |  |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |        |        |      |         |  |  |                      |                      |       |    |
|-------------------|-------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|--|---|--------|-------|------|--|------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|--------|--------|------|---------|--|--|----------------------|----------------------|-------|----|
|                   |                               |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |  | Relative Risk   |        |       |      |  |      | Relative Risk                      |                      |                      |      |        |        |      |         |  |  |                      |                      |       |    |
| Investigations    | Hepatitis B surface antigen   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |      |                          |        |  |   |        |       |      |  |      |                                    |                      |                      |      |        |        |      |         |  |  |                      |                      |       |    |
| Investigations    | Hepatitis B surface antigen   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |      |  |      |                                    |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE   |         |  |  |                      | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations    | Liver function test abnormal  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |      |                          |        |  |   |        |       |      |  |      |                                    |                      |                      |      |        |        |      |         |  |  |                      |                      |       |    |
| Investigations    | Liver function test abnormal  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |        |       |      |  | 0,00 |                                    |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 |      | >999.99 |  |  |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations    | Liver function test increased | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 13.922366197 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       |      |  | 0,00 |                                    |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 |      | >999.99 |  |  |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Investigations    | Liver function test increased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,43                     | -0,002 |  | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,004 | 0,49 |  |      |                                    | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,41 | 0,5620 |        | 2,03 |         |  |  | Algorithm converged. | 0,18                 | 22,35 |    |
| Investigations    | Lymphocyte count decreased    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |      |                          |        |  |   |        |       |      |  |      |                                    |                      |                      |      |        |        |      |         |  |  |                      |                      |       |    |
| Investigations    | Lymphocyte count decreased    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |      |  |      |                                    |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE   |         |  |  |                      | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations    | Neutrophil count increased    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |      |                          |        |  |   |        |       |      |  |      |                                    |                      |                      |      |        |        |      |         |  |  |                      |                      |       |    |
| Investigations    | Neutrophil count increased    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       |      |  |      |                                    |                      | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE     | NE   |         |  |  |                      | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations    | Platelet count abnormal       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |      |                          |        |  |   |        |       |      |  |      |                                    |                      |                      |      |        |        |      |         |  |  |                      |                      |       |    |
| Investigations    | Platelet count abnormal       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |        |       |      |  | 0,00 |                                    |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999 |      | >999.99 |  |  |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients (N=730), Oseltamivir (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include various clinical investigations like Platelet count decreased, Red blood cell count decreased, etc.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/R07191696/share/ACE\_data\_analysis/prod/proqram/t\_se\_soc.sas
Output: root/clinical\_studies/R07191696/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_snda\_data/prod/output/t\_se\_soc\_rg\_AEG1\_SEAB.xls
05JUL2020 18:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                  |                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                      |                      |               |      |                      |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |      |                      |      |      |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|----------------------|----------------------|---------------|------|----------------------|---------|------------------------------------|--------|----|------|----------------------|------|------|
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite    | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference  |                      |                      | Relative Risk |      |                      |         | Relative Risk                      |        |    |      |                      |      |      |
|                                    |                       |                   | 168      | 23,0 | 3          | 1,8 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 3,04                               | 0,31   | 29,48 | 0,012   | Algorithm converged. | -0,011               | 0,035         | 3,00 | Algorithm converged. | 0,32    | 28,55                              | 0,3392 | -  | 0,33 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,17 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE   | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypercholesterolaemia | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE   | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperkalaemia         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypochloraemia        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE   | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Hypochloraemia        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00          | NE   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyponatraemia         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE            | NE   | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   |      |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyponatraemia         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE   | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE | NE   | NE                   | NE   | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                      |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |      |    |
|---|----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|---------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|------|----|
|   |                      |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |         |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 13.922366197 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |      |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 5          | 0,9 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | 1,65                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 6,92  | 0,003                    | Algorithm converged. | -0,006 | 0,013 | 1,64          | Algorithm converged. | 0,39    | 6,83                 | 0,4967                             | 0,61 | Algorithm converged. | 0,15 | 2,54 |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |      |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |                      |      |      |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 4          | 0,7 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal pain | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |      |
|---|-------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|---------|----------------------|------------------------------------|----|------|----------------------|------|------|
|   |                   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |         |                      | Relative Risk                      |    |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in extremity | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE      | NE                   | NE                                 | NE |      |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Spinal pain       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |      |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        |                   | Asia              | 168      | 23,0 | 3          | 1,8 | 168                 | 23,3 | 3          | 1,8 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 5,03  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,028 | 0,028 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,20    | 4,88                 | 1,0000                             | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,20 | 4,88 |
| Nervous system disorders                        |                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 5          | 0,9 | 553                 | 76,7 | 9          | 1,6 | 0,54                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 1,63  | -0,007                   | Algorithm converged. | -0,020 | 0,006 | 0,55          | Algorithm converged. | 0,18    | 1,62                 | 0,2761                             | -  | 1,83 | Algorithm converged. | 0,62 | 5,42 |
| Nervous system disorders                        | Dizziness         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850107 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | -                    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region        |                    |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |   |        |               |                      |                      |               |        |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |      |
|--------------------------|--------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|---|--------|---------------|----------------------|----------------------|---------------|--------|---------|------------------------------------|----------------------|------|------|
| Nervous system disorders | Symptom            | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |   |        | Relative Risk |                      |                      | Relative Risk |        |         |                                    |                      |      |      |
|                          |                    |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI   | OR   | 95% CI                   | OR  | 95% CI | OR            | 95% CI               | OR                   | 95% CI        | OR     | 95% CI  |                                    |                      |      |      |
| Nervous system disorders | Dizziness          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 5          | 0,9 | 0,59                               | 0,14   | 2,47 | -0,004                   | Algorithm converged.  | -0,014 | 0,006         | 0,59                 | Algorithm converged. | 0,14          | 2,46   | 0,4691  | 1,69                               | Algorithm converged. | 0,41 | 7,05 |
| Nervous system disorders | Dizziness postural | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                                 | NE                   | NE   |      |
| Nervous system disorders | Dizziness postural | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Nervous system disorders | Dysgeusia          | Asia              | 168      | 23,0 | 3          | 1,8 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      | *                        | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Nervous system disorders | Dysgeusia          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   |      |
| Nervous system disorders | Hypoesthesia       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850182 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   |      |
| Nervous system disorders | Hypoesthesia       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                                 | Algorithm converged. | NE   | NE   |
| Nervous system disorders | Paraesthesia       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                                 | NE                   | NE   |      |
| Nervous system disorders | Paraesthesia       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE   |      |
| Nervous system disorders | Seizure            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                                 | NE                   | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Geographic region

|                          | Geographic region | Adverse Event     | N=730    |            |   |        | Oseltamivir (N=721) |            |   |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |                          |        |               |        |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |      |    |
|--------------------------|-------------------|-------------------|----------|------------|---|--------|---------------------|------------|---|--------|------------------------------------|--------|--------------------------|--------|---------------|--------|----------------------|--------|------------------------------------|--------|---------|----------------------|------|----|
|                          |                   |                   | Patients | with Event | % | 95% CI | Patients            | with Event | % | 95% CI | Odds Ratio                         | 95% CI | Absolute Risk Difference | 95% CI | Relative Risk | 95% CI | Relative Risk        | 95% CI | Relative Risk                      | 95% CI |         |                      |      |    |
| Nervous system disorders | Seizure           | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0    | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2    | *                                  |        |                          |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders | Somnolence        | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0    | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0    | NE                                 | NE     | NE                       | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Somnolence        | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0    | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2    | *                                  |        |                          |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders | Syncopal          | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0    | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0    | NE                                 | NE     | NE                       | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Syncopal          | Rest of the world | 562      | 77,0       | 1 | 0,2    | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0    | *                                  |        |                          |        |               | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders | Tremor            | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0    | 168                 | 23,3       | 1 | 0,6    | *                                  |        |                          |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders | Tremor            | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0    | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0    | NE                                 | NE     | NE                       | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Psychiatric disorders    |                   | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0    | 168                 | 23,3       | 1 | 0,6    | *                                  |        |                          |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    |                   | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0    | 553                 | 76,7       | 2 | 0,4    | *                                  |        |                          |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders    | Anxiety           | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0    | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0    | NE                                 | NE     | NE                       | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: AEs Grade 1  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Geographic region

|                             |            |                   | (N=730)  |            |   |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |       |    |   |   |        |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |       |        |      |                      |      |       |
|-----------------------------|------------|-------------------|----------|------------|---|-----|---------------------|------------|---|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|-------|----|---|---|--------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-------|--------|------|----------------------|------|-------|
|                             |            |                   | Patients | with Event |   |     | Patients            | with Event |   |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |       |    |   | Relative Risk   |        |                      |      | Relative Risk                      |        |                      |                      |       |        |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Anxiety    | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE    | NE | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Depression | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE |   | NE  | NE     | NE                   | NE   |                                    |        |                      |                      | NE    | NE     | NE   | NE                   |      |       |
| Psychiatric disorders       | Depression | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE    | NE | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Insomnia   | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0 | 168                 | 23,3       | 1 | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE    | NE | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850107 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |      |                      |      |       |
| Psychiatric disorders       | Insomnia   | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE |   | NE  | NE     | NE                   | NE   |                                    |        |                      |                      | NE    | NE     | NE   | NE                   |      |       |
| Renal and urinary disorders |            | Asia              | 168      | 23,0       | 1 | 0,6 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE    | NE | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     |                      |                      | NE    | NE     | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders |            | Rest of the world | 562      | 77,0       | 1 | 0,2 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77                    | 0,000 |    |   | Algorithm converged.  | -0,005 | 0,005                | 0,98 |                                    |        | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,69 | 0,9909 | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
| Renal and urinary disorders | Dysuria    | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE |   | NE  | NE     | NE                   | NE   |                                    |        |                      |                      | NE    | NE     | NE   | NE                   |      |       |
| Renal and urinary disorders | Dysuria    | Rest of the world | 562      | 77,0       | 0 | 0,0 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE    | NE | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE     |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders | Glycosuria | Asia              | 168      | 23,0       | 0 | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE |   | NE  | NE     | NE                   | NE   |                                    |        |                      |                      | NE    | NE     | NE   | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                  |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |       |       |   |        |                      |               |    |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |        |    |      |                      |      |      |
|---|------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|------|--------------------------|-------|-------|---|--------|----------------------|---------------|----|--------|------------------------------------|---------|----------------------|--------|----|------|----------------------|------|------|
| Disorder  | AE               | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |       |       | Relative Risk   |        |                      | Relative Risk |    |        |                                    |         |                      |        |    |      |                      |      |      |
|   |                  |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper  | RR   | 95% CI                   | Lower | Upper | Lower   | Upper  | Lower                | Upper         |    |        |                                    |         |                      |        |    |      |                      |      |      |
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE | NE   |                      |      |      |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria       | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     | -                                  | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE | NE   |                      |      |      |
| Renal and urinary disorders                     | Haematuria       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    |       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | NE   |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 6          | 1,1 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7    | 1,48                               |  | 0,42 | 5,28                     | 0,003 |       | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,014                | 1,48          |    |        |                                    | 0,42    | 5,20                 | 0,5447 |    | 0,68 | Algorithm converged. | 0,19 | 2,39 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    |       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     |                                    | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE | NE   |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | NE   |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Epistaxis        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 28.866762035 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE            | NE | NE     |                                    | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE | NE   |                      |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    |       | NE  | NE     | NE                   | NE            | NE | NE     | -                                  | NE      | NE                   | NE     | NE | NE   | NE                   |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |    |      |                      |      |       |    |
|---|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------------------------------------|------|---------------|----|------|----------------------|------|-------|----|
|   |                              |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                                    |      | Relative Risk |    |      |                      |      |       |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal discomfort             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Respiratory tract congestion | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,01 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 0,98          | Algorithm converged. | 0,14                               | 6,96 | 0,9871        |    | 1,02 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,19  |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 3          | 1,8 | 0,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 3,20 | -0,012                   | Algorithm converged. | -0,035 | 0,011 | 0,33          | Algorithm converged. | 0,04                               | 3,17 | 0,3392        |    | 3,00 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,55 |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 4          | 0,7 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | 1,31                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29 | 5,90 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,011 | 1,31          | Algorithm converged. | 0,29                               | 5,84 | 0,7214        |    | 0,76 | Algorithm converged. | 0,17 | 3,39  |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne                         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Acne                         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |
|   |                              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |    |      |                      |      |       |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191696/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191696/CBT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sFDA\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_AEG1\_SEAB.xlsx  
 09JUL2020 18:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. Rows list skin and subcutaneous tissue disorders like Dermatitis, Eczema, Hyperhidrosis, Night sweats, Pruritus, and Rash across Asia and Rest of the world.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/R07191696/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_soc.sas
Output: root/clinical\_studies/R07191696/C0710160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_ae\_soc\_rq\_AEG1\_SEAB.xls
05JUL2020 16:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 1  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                      |              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                      |                      |                      |       |                      |                      |       |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |       |
|--|--------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----------------------|----------------------|-------|---------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash         | Rest of the world | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference  |                      |                      | Relative Risk        |       |                      | Relative Risk        |       |         |                                    |                      |                      |      |       |
|  |              |                   | 562      | 77,0 | 3          | 0,5 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 2,96                               | 0,31   | 28,56 | 0,004   | Algorithm converged. | -0,003               | 0,011                | 2,95  | Algorithm converged. | 0,31                 | 28,29 | 0,3479  | 0,34                               | Algorithm converged. | 0,04                 | 3,25 |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | *                    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   | 0,9999               | -     | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE                   | NE                   | NE    | NE      | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     |              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE                   | NE                   | NE    | NE      | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     |              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7 | 0,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03  | 2,20  | -0,005               | Algorithm converged. | -0,013               | 0,002 | 0,25                 | Algorithm converged. | 0,03  | 2,19    | 0,2090                             | 4,07                 | Algorithm converged. | 0,46 | 36,26 |
| Vascular disorders                     | Hot flush    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE                   | NE                   | NE    | NE      | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     | Hot flush    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06  | 15,77   | 0,000                | Algorithm converged. | -0,005               | 0,005 | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,06  | 15,69   | 0,9909                             | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
| Vascular disorders                     | Hypertension | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE                   | NE                   | NE    | NE      | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Vascular disorders                     | Hypertension | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | *                    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                   | 0,9999               | -     | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                       |       | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |                          |  |              |               |               |   |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |                      |              |       |    |
|-----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--|--------------|---------------|---------------|---|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|-------|----|
|                             |                       |       | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              |              | Absolute Risk Difference |  |              | Relative Risk |               |   |              |              | Relative Risk                      |                               |               |                    |                      |              |       |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |    |
| Ear and labyrinth disorders |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 0,99                               |              |              | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 15,82         |               | Algorithm converged.  | -0,004       | 0,004        | 0,99                               |                               | NE            | 1,01               | Algorithm converged. | 0,06         | 16,16 |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00                               | NE                            | >999.99       | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE    |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE    | NE |
| Eye disorders               |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE    | NE |
| Eye disorders               | Eye discharge         | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              |              |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders  |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 19         | 2,6 | 721                 | 100,0 | 19         | 2,6 | 0,99                               |              |              | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,52         | 1,88          |               | Algorithm converged.  | -0,017       | 0,016        | 0,99                               |                               | NE            | 1,01               | Algorithm converged. | 0,54         | 1,90  |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain        | n/a   | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | 0,99                               |              |              | 0,000                    | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14         | 7,03          |               | Algorithm converged.  | -0,005       | 0,005        | 0,99                               |                               | NE            | 1,01               | Algorithm converged. | 0,14         | 7,17  |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |                      |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |
|--|----------------------|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                      |     | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |      |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea               | n/a | 730      | 100,0 | 8          | 1,1 | 721                 | 100,0 | 9          | 1,2 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,34 | 2,28  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,013  | 0,010 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,34                 | 2,26  | 0,7875                             | NE     | 1,14 | Algorithm converged. | 0,44                 | 2,94  |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache            | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 4          | 0,6 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,21  | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,010  | 0,002 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,20  | 0,2104                             | NE     | 4,05 | Algorithm converged. | 0,45                 | 36,15 |    |
| General disorders and administration site conditions |                      | n/a | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 1,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,86 | 0,001                    | Algorithm converged. | -0,003  | 0,006 | 1,98          | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,74 | 0,5780                             | NE     | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,57  |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| General disorders and administration site conditions | Thirst               | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                  | (N=730)  |     |            |    | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |      |        |                      |        |       |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |        |        |         |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|------------------|----------|-----|------------|----|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|--|--------------------------|------|--------|----------------------|--------|-------|----------------------|------------------------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |                  | Patients |     | with Event |    | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |      |        | Relative Risk        |        |       |                      | Relative Risk                      |      |        |        |         |                      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     |                  | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly     | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Immune system disorders     |                  | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | n/a      | 730 | 100,0      | 0  | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1  | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |      |        |                      |        | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999 | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Infections and infestations |                  | n/a      | 730 | 100,0      | 35 | 4,8                 | 721 | 100,0      | 30 | 4,2                                | 1,16 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,70                     | 1,91 | 0,006  | Algorithm converged. | -0,015 | 0,028 | 1,15                 | Algorithm converged.               | 0,72 | 1,86   | 0,5600 | NE      | 0,87                 | Algorithm converged. | 0,54 | 1,40 |
| Infections and infestations | Acute sinusitis  | n/a      | 730 | 100,0      | 2  | 0,3                 | 721 | 100,0      | 2  | 0,3                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 7,03 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,99                 | Algorithm converged.               | 0,14 | 6,99   | 0,9901 | NE      | 1,01                 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,17 |
| Infections and infestations | Bronchitis       | n/a      | 730 | 100,0      | 12 | 1,6                 | 721 | 100,0      | 13 | 1,8                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41                     | 2,01 | -0,002 | Algorithm converged. | -0,015 | 0,012 | 0,91                 | Algorithm converged.               | 0,42 | 1,98   | 0,8158 | NE      | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,50 | 2,39 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |   |               |      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |      |                      |                      |       |    |
|-----------------------------|-----------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|---------------|------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                             |                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |   | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                      |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis       | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 1,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 8,90                     | 0,001  | Algorithm converged. | -0,005  | 0,007         | 1,48 | Algorithm converged. | 0,25                 | 8,84                               | 0,6663 | NE     | 0,67 | Algorithm converged. | 0,11                 | 4,03  |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis      | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Infections and infestations | Oral herpes           | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 21,86                    | 0,001  | Algorithm converged. | -0,003  | 0,006         | 1,98 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,74                              | 0,5780 | NE     | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,57  |    |
| Infections and infestations | Otitis externa        | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Infections and infestations | Otitis media          | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,03                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005  | 0,005         | 0,99 | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,99                               | 0,9901 | NE     | 1,01 | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,17  |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis           | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,45                     | -0,001 | Algorithm converged. | -0,006  | 0,003         | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,43                               | 0,5642 | NE     | 2,02 | Algorithm converged. | 0,18                 | 22,28 |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 3,95                     | -0,001 | Algorithm converged. | -0,007  | 0,005         | 0,66 | Algorithm converged. | 0,11                 | 3,93                               | 0,6466 | NE     | 1,52 | Algorithm converged. | 0,25                 | 9,06  |    |
| Infections and infestations | Rhinitis              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|  |   |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |                      |   |       |               |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |
|--|---|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |   |     | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                      |        |      |                      |                      |       |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis                                   | n/a | 730      | 100,0 | 4          | 0,5 | 721                 | 100,0 | 6          | 0,8 | 0,66                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 2,34 | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,011  | 0,006 | 0,66          | Algorithm converged. | 0,19                 | 2,32 | 0,5160                             | NE     | 1,52 | Algorithm converged. | 0,43                 | 5,36  |    |
| Infections and infestations                    | Sinusitis bacterial                         | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection bacterial | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | n/a | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 4          | 0,6 | 0,25                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,21 | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,010  | 0,002 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,20 | 0,2104                             | NE     | 4,05 | Algorithm converged. | 0,45                 | 36,15 |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                              | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE   | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |        |                      |        |               |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |      |       |
|----------------|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |        |                      |        | Relative Risk |                      |                      |      | Relative Risk                      |        |         |                      |                      |      |       |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |        |                      |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Investigations | Blood pressure increased             | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |        | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,45  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,006 | 0,003         | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,43                               | 0,5642 | NE      | 2,02                 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,28 |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,45  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,006 | 0,003         | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,43                               | 0,5642 | NE      | 2,02                 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,28 |
| Investigations | Neutrophil count decreased           | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                                  | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |       |       |                      |        |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |       |         |                      |      |                      |      |       |
|---|----------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|-------|-------|----------------------|--------|----------------------|------|------------------------------------|--------|-------|---------|----------------------|------|----------------------|------|-------|
|   |                                  | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |       |       | Relative Risk        |        |                      |      | Relative Risk                      |        |       |         |                      |      |                      |      |       |
| Investigations                                  | Platelet count decreased         | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Investigations                                  | White blood cell count decreased | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                  | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20                     | 4,91  | 0,000 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007                | 0,99 | Algorithm converged.               | 0,20   | 4,98  | 0,9879  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,21 | 5,00  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Decreased appetite               | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |                      | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE    | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Dehydration                      | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,82 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004                | 0,99 | Algorithm converged.               | 0,06   | 15,76 | 0,9930  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |
| Metabolism and nutrition disorders              | Gout                             | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 15,82 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004                | 0,99 | Algorithm converged.               | 0,06   | 15,76 | 0,9930  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperammonaemia                  | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |       |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                  | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18                     | 21,86 | 0,001 | Algorithm converged. | -0,003 | 0,006                | 1,98 | Algorithm converged.               | 0,18   | 21,74 | 0,5780  | NE                   | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,57  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |        |                      |        |   |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |      |                      |      |       |    |    |                      |                      |    |    |
|---|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----------------------|----------------------|----|----|
|   |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk   |      |                      |      | Relative Risk                      |        |                      |      |                      |      |       |    |    |                      |                      |    |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                       | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | n/a      | 730 | 100,0      | 9 | 1,2                 | 721 | 100,0      | 5 | 0,7                                | 1,79 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60 | 5,36                     | 0,005  | Algorithm converged. | -0,005 | 0,015   | 1,78 | Algorithm converged. | 0,60 | 5,28                               | 0,3001 | NE                   | 0,56 | Algorithm converged. | 0,19 | 1,67  |    |    |                      |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 4 | 0,6                                | 0,74 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16 | 3,32                     | -0,001 | Algorithm converged. | -0,009 | 0,006   | 0,74 | Algorithm converged. | 0,17 | 3,30                               | 0,6937 | NE                   | 1,35 | Algorithm converged. | 0,30 | 6,01  |    |    |                      |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004   | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,76                              | 0,9930 | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |    |    |                      |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                           | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema                   | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      |                                    | NE     | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | Algorithm converged. | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                      |   |              |               |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |              |    |
|-----------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk        |   |              |               |                      | Relative Risk        |                                    |                |                               |               |                      |                      |              |    |
|                             |                       |        | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Ear and labyrinth disorders |                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                   | NE                   | NE           | NE |
| Ear and labyrinth disorders |                       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 16,84        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07                 | 16,73                              | 0,9725         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,18        |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Eye disorders               |                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Eye disorders               |                       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Eye disorders               | Eye discharge         | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Eye disorders               | Eye discharge         | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Male   | 329      | 45,1 | 4          | 1,2 | 300                 | 41,6 | 6          | 2,0 | 0,60                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17                     | 2,16         | -0,008        | Algorithm converged. | -0,028  | 0,012        | 0,61          | Algorithm converged. | 0,17                 | 2,13                               | 0,4371         | 0,3476                        | 1,64          | Algorithm converged. | 0,47                 | 5,77         |    |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Female | 401      | 54,9 | 15         | 3,7 | 421                 | 58,4 | 13         | 3,1 | 1,22                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,57                     | 2,60         | 0,007         | Algorithm converged. | -0,018  | 0,031        | 1,21          | Algorithm converged. | 0,58                 | 2,51                               | 0,6066         |                               | 0,83          | Algorithm converged. | 0,40                 | 1,71         |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain        | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 14,64        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,009  | 0,009        | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06                 | 14,51                              | 0,9479         | -                             | 1,10          | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46        |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain        | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07                     | 16,84        | 0,000         | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007        | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07                 | 16,73                              | 0,9725         |                               | 0,95          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,18        |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                   | NE  | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain upper  | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                           |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |                          |        |   |        |               |        |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |         |                      |      |       |
|----------------------------|---------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|--------|---|--------|---------------|--------|----------------------|--------|------------------------------------|--------|---------|---------|----------------------|------|-------|
|                            |                           |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference |        |   |        | Relative Risk |        |                      |        | Relative Risk                      |        |         |         |                      |      |       |
| AE                         | Sex                       | Gender | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR  | 95% CI | OR            | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR                                 | 95% CI | OR      | 95% CI  |                      |      |       |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                 | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 1,83                               |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16   | 20,27                    | 0,003  | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,013         | 1,82   | Algorithm converged. | 0,17   | 20,01                              | 0,6230 | -       | 0,55    | Algorithm converged. | 0,05 | 6,02  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea                 | Female | 401      | 54,9 | 6          | 1,5 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        |  | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 |         | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          | *      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | -       | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort     | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 |         | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis                 | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07   | 16,84                    | 0,000  | Algorithm converged.  | -0,007 | 0,007         | 1,05   | Algorithm converged. | 0,07   | 16,73                              | 0,9725 |         | 0,95    | Algorithm converged. | 0,06 | 15,18 |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Gastrointestinal disorder | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                    | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,45                               |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04   | 5,04                     | -0,004 | Algorithm converged.  | -0,015 | 0,007         | 0,46   | Algorithm converged. | 0,04   | 5,00                               | 0,5204 | -       | 2,19    | Algorithm converged. | 0,20 | 24,07 |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                    | Female | 401      | 54,9 | 7          | 1,7 | 421                 | 58,4 | 7          | 1,7 | 1,05                               |        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37   | 3,02                     | 0,001  | Algorithm converged.  | -0,017 | 0,019         | 1,05   | Algorithm converged. | 0,37   | 2,97                               | 0,9268 |         | 0,95    | Algorithm converged. | 0,34 | 2,69  |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |        | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE  | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Gastrointestinal disorders | Toothache                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |        | Quasi-complete separation of data points detected. |        |                          | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 |         | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |                      |          | (N=730)    |      |          |            | Oseltamivir (N=721) |            |        |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |        |       |        |                      |        |                      |        |                      |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |       |       |
|--|----------------------|----------|------------|------|----------|------------|---------------------|------------|--------|-----|------------------------------------|--|--------|-------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|-------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|
| Adverse Event  | Gender               | Patients | with Event |      | Patients | with Event |                     | Odds Ratio |        |     |                                    | Absolute Risk Difference                           |        |       |        | Relative Risk        |        |                      |        | Relative Risk        |        |       |                                    |                      |                      |                      |       |       |
|  |                      |          | n          | %    |          | n          | %                   | OR         | 95% CI | OR  | 95% CI                             | OR   | 95% CI | OR    | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR                   | 95% CI |       |                                    |                      |                      |                      |       |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | Male     | 329        | 45,1 | 0        | 0,0        | 300                 | 41,6       | 2      | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |       |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | Female   | 401        | 54,9 | 1        | 0,2        | 421                 | 58,4       | 2      | 0,5 | 0,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05   | 5,80  | -0,002 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,006                | 0,52   | Algorithm converged. | 0,05   | 5,77  | 0,5981                             | 1,90                 | Algorithm converged. | 0,17                 | 20,93 |       |
| General disorders and administration site conditions |                      | Male     | 329        | 45,1 | 1        | 0,3        | 300                 | 41,6       | 1      | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06   | 14,64 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009                | 0,91   | Algorithm converged. | 0,06   | 14,51 | 0,9479                             | -                    | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07  | 17,46 |
| General disorders and administration site conditions |                      | Female   | 401        | 54,9 | 1        | 0,2        | 421                 | 58,4       | 0      | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        |                      |        |                      |        | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | Male     | 329        | 45,1 | 1        | 0,3        | 300                 | 41,6       | 0      | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        |                      |        |                      |        | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | Female   | 401        | 54,9 | 0        | 0,0        | 421                 | 58,4       | 0      | 0,0 | NE                                 |  | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | Male     | 329        | 45,1 | 0        | 0,0        | 300                 | 41,6       | 1      | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        |                      | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE                   | 0,9999 | -     | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |       |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | Female   | 401        | 54,9 | 0        | 0,0        | 421                 | 58,4       | 0      | 0,0 | NE                                 |  | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Thirst               | Male     | 329        | 45,1 | 0        | 0,0        | 300                 | 41,6       | 0      | 0,0 | NE                                 |  | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |
| General disorders and administration site conditions | Thirst               | Female   | 401        | 54,9 | 1        | 0,2        | 421                 | 58,4       | 0      | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       |        |                      |        |                      |        | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE    |
| Hepatobiliary disorders                              |                      | Male     | 329        | 45,1 | 0        | 0,0        | 300                 | 41,6       | 0      | 0,0 | NE                                 |  | NE     | NE    | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE                   | NE     | NE    | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   | NE    | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                               | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |        |                          |                      |       |        |                      |         |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |      |
|-----------------------------|-------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------|--------------------------|----------------------|-------|--------|----------------------|---------|----------------------|--------|------------------------------------|------|------|------|
|                             |                               | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |        | Absolute Risk Difference |                      |       |        | Relative Risk        |         |                      |        | Relative Risk                      |      |      |      |
| Event                       | Sex                           | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD   | 95% CI | RR                       | 95% CI               | RR    | 95% CI | RR                   | 95% CI  | RR                   | 95% CI |                                    |      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Female                        | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly Male             | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | -       | NE                   | NE     | NE                                 |      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly Female           | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |      |      |      |
| Immune system disorders     | Male                          | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | -       | NE                   | NE     | NE                                 |      |      |      |
| Immune system disorders     | Female                        | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity Male         | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | -       | NE                   | NE     | NE                                 |      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity Female       | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |      |      |      |
| Infections and infestations | Male                          | 329      | 45,1 | 15         | 4,6 | 300                 | 41,6 | 12         | 4,0 | 1,15                               | 0,53   | 2,49 | 0,006  | Algorithm converged.     | -0,026               | 0,037 | 1,14   | Algorithm converged. | 0,54    | 2,40                 | 0,7299 | 0,9626                             | 0,88 | 0,42 | 1,84 |
| Infections and infestations | Female                        | 401      | 54,9 | 20         | 5,0 | 421                 | 58,4 | 18         | 4,3 | 1,18                               | 0,61   | 2,26 | 0,007  | Algorithm converged.     | -0,022               | 0,036 | 1,17   | Algorithm converged. | 0,63    | 2,17                 | 0,6274 | 0,86                               | 0,46 | 1,60 |      |
| Infections and infestations | Acute sinusitis Male          | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | -       | NE                   | NE     | NE                                 |      |      |      |
| Infections and infestations | Acute sinusitis Female        | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 1,05                               | 0,15   | 7,49 | 0,000  | Algorithm converged.     | -0,009               | 0,010 | 1,05   | Algorithm converged. | 0,15    | 7,42                 | 0,9611 | 0,95                               | 0,13 | 6,73 |      |
| Infections and infestations | Bronchitis Male               | 329      | 45,1 | 5          | 1,5 | 300                 | 41,6 | 5          | 1,7 | 0,91                               | 0,26   | 3,18 | -0,001 | Algorithm converged.     | -0,021               | 0,018 | 0,91   | Algorithm converged. | 0,27    | 3,12                 | 0,8831 | 0,9927                             | 1,10 | 0,32 | 3,75 |
| Infections and infestations | Bronchitis Female             | 401      | 54,9 | 7          | 1,7 | 421                 | 58,4 | 8          | 1,9 | 0,92                               | 0,33   | 2,55 | -0,002 | Algorithm converged.     | -0,020               | 0,017 | 0,92   | Algorithm converged. | 0,34    | 2,51                 | 0,8686 | 1,09                               | 0,40 | 2,97 |      |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial Male     | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | -       | NE                   | NE     | NE                                 |      |      |      |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial Female   | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | -       | NE                   | NE     | NE                                 |      |      |      |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial Male | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | -       | NE                   | NE     | NE                                 |      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                          |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |        |        |                          |       |                      |                      |               |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |       |      |
|-----------------------------|--------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------|--------|--------------------------|-------|----------------------|----------------------|---------------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|----------------------|-------|------|
|                             |                          |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |        |        | Absolute Risk Difference |       |                      |                      | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                      |                      |       |      |
| Event                       | Subgroup                 | Sex    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | 95% CI | 95% CI | 95% CI                   | RR    | 95% CI               | 95% CI               | 95% CI        | 95% CI | RR      | 95% CI               | 95% CI                             | 95% CI               |       |      |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |                          | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |       |      |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 1,83                               | 0,16   | 20,27  | 0,003  | 0,008                    | 0,013 | 1,82                 | Algorithm converged. | 0,17          | 20,01  | 0,6230  | -                    | 0,55                               | Algorithm converged. | 0,05  | 6,02 |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   | NE    |      |
| Infections and infestations | HIV infection            | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |                          | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged.               | NE                   | NE    |      |
| Infections and infestations | HIV infection            | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |                          | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |       |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B              | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE     | -       | NE                   | NE                                 | NE                   | NE    |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B              | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |                          | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged.               | NE                   | NE    |      |
| Infections and infestations | Herpes simplex           | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |                          | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged.               | NE                   | NE    |      |
| Infections and infestations | Herpes simplex           | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   | NE    |      |
| Infections and infestations | Laryngitis               | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |        |        |                          | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE                   |       |      |
| Infections and infestations | Laryngitis               | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE                       | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE                   | NE    |      |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis          | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 1,83                               | 0,16   | 20,27  | 0,003  | 0,008                    | 0,013 | 1,82                 | Algorithm converged. | 0,17          | 20,01  | 0,6230  | -                    | 0,55                               | Algorithm converged. | 0,05  | 6,02 |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis          | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | 0,07   | 16,84  | 0,000  | 0,007                    | 0,007 | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,07          | 16,73  | 0,9725  | 0,95                 | Algorithm converged.               | 0,06                 | 15,18 |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis      | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Oral candidiasis      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Infections and infestations | Oral herpes           | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Oral herpes           | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07 | 16,73 | 0,9725                             | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,18 |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Otitis externa        | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Otitis externa        | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media          | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 7,49  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,009 | 0,010 | 1,05          | Algorithm converged. | 0,15 | 7,42  | 0,9611                             | 0,95 | Algorithm converged. | 0,13 | 6,73  |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis           | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 1,05          | Algorithm converged. | 0,07 | 16,73 | 0,9725                             | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,18 |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |       |        |                      |        |       |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
|--|---|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|-------|--------|----------------------|--------|-------|------|------------------------------------|------|-------|--------|----|----|----|----|------|----------------------|------|-------|--|
|  |   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |       |        | Relative Risk        |        |       |      | Relative Risk                      |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
|  |   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |      |  |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
| Infections and infestations                    | Pneumonia                                   | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
|  |   |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |      |  |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
| Infections and infestations                    | Pneumonia                                   | Female   | 401 | 54,9       | 2 | 0,5                 | 421 | 58,4       | 2 | 0,5                                | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15                     | 7,49  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,010 | 1,05 | Algorithm converged.               | 0,15 | 7,42  | 0,9611 |    |    |    |    | 0,95 | Algorithm converged. | 0,13 | 6,73  |  |
| Infections and infestations                    | Rhinitis                                    | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     |                      | NE     | NE    | NE   | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Infections and infestations                    | Rhinitis                                    | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
| Infections and infestations                    | Sinusitis                                   | Male     | 329 | 45,1       | 2 | 0,6                 | 300 | 41,6       | 2 | 0,7                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,13                     | 6,51  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,013 | 0,012 | 0,91 | Algorithm converged.               | 0,13 | 6,43  | 0,9262 |    |    |    |    | 1,10 | Algorithm converged. | 0,16 | 7,74  |  |
| Infections and infestations                    | Sinusitis                                   | Female   | 401 | 54,9       | 2 | 0,5                 | 421 | 58,4       | 4 | 1,0                                | 0,52 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,10                     | 2,87  | -0,005 | Algorithm converged. | -0,016 | 0,007 | 0,52 | Algorithm converged.               | 0,10 | 2,85  | 0,4553 |    |    |    |    | 1,90 | Algorithm converged. | 0,35 | 10,34 |  |
| Infections and infestations                    | Sinusitis bacterial                         | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
| Infections and infestations                    | Sinusitis bacterial                         | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     |                      | NE     | NE    | NE   | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection bacterial | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     |                      | NE     | NE    | NE   | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection bacterial | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     |                      | NE     | NE    | NE   | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE                       | NE    | NE     |                      | NE     | NE    | NE   | NE                                 | NE   | NE    | NE     | NE | NE | NE | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    |  |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |       |        |                      |        |       |      |                                    |      |       |        |    |    |    |    |      |                      |      |       |  |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 14,64 | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged.               | 0,06 | 14,51 | 0,9479 |    |    |    |    | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex  |   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |    |   |        |               |      |    |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |        |        |         |                      |                      |       |    |
|--|---|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|----|---|--------|---------------|------|----|----------------------|------------------------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |    |   |        | Relative Risk |      |    |                      | Relative Risk                      |      |        |        |         |                      |                      |       |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Female                                  | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 3          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion Male                     | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion Female                   | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion Male                          | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               |      |    | NE                   | Algorithm converged.               | NE   | NE     | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion Female                        | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain Male                      | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain Female                    | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury Male                  | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE     | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury Female                | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | -      | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Postoperative wound complication Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               |      |    | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Investigations                                 | Male                                    | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 4          | 1,3 | 0,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,03 | -0,010                   |    | Algorithm converged.  | -0,025 | 0,004         | 0,23 |    | Algorithm converged. | 0,03                               | 2,03 | 0,1848 | -      | 4,38    | Algorithm converged. | 0,49                 | 39,03 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex            |                                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir            |      |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------|--------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|---|------|--|--|--------------------------|----------------------|--|--|---------------|--|----------------------|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                |                                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                                    |      |  |  | Absolute Risk Difference |                      |  |  | Relative Risk |  |                      |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations |                                      |          |      |            |     |                     |      |            |     | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |      |  |  |                          | Algorithm converged. |  |  |               |  | Algorithm converged. |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                | Female                               | 401      | 54,9 | 3          | 0,7 | 421                 | 58,4 | 3          | 0,7 | 1,05  |      |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased   | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3   | *    |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased   | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 2   | 0,7   | *    |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2   | *    |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood pressure increased             | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Blood pressure increased             | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0   | *    |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | C-reactive protein increased         | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | C-reactive protein increased         | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0   | *    |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 2   | 0,5   | 0,52 |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 2   | 0,7   | 0,45 |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations | Neutrophil count decreased           | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0   | NE   |  |  |                          |                      |  |  |               |  |                      |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

| Investigations                     | Gender | N=730    |            |            |            | Oseltamivir (N=721) |            |            |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |   |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |      |                      |                      |                      |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--------|----------|------------|------------|------------|---------------------|------------|------------|------------|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|---|-------|------------------------------------|------|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                                    |        | Patients | with Event | with Event | with Event | Patients            | with Event | with Event | with Event | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      |                      |   |       | Relative Risk                      |      |      |                      |                      |                      |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Neutrophil count decreased         | Female | 401      | 54,9       | 0          | 0,0        | 421                 | 58,4       | 1          | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |   |       |                                    |      |      |                      |                      |                      |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Platelet count decreased           | Male   | 329      | 45,1       | 0          | 0,0        | 300                 | 41,6       | 0          | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE  | NE    | NE                                 | NE   | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Platelet count decreased           | Female | 401      | 54,9       | 0          | 0,0        | 421                 | 58,4       | 1          | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |   |       |                                    |      |      |                      |                      |                      |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| White blood cell count decreased   | Male   | 329      | 45,1       | 0          | 0,0        | 300                 | 41,6       | 0          | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE  | NE    | NE                                 | NE   | NE   | NE                   | NE                   | NE                   |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| White blood cell count decreased   | Female | 401      | 54,9       | 0          | 0,0        | 421                 | 58,4       | 1          | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |   |       |                                    |      |      |                      |                      |                      |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Male   | 329      | 45,1       | 1          | 0,3        | 300                 | 41,6       | 2          | 0,7        | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,04                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,015        | 0,007 | 0,46 | Algorithm converged. | 0,04  | 5,00  | 0,5204                             | -    | 2,19 | Algorithm converged. | 0,20                 | 24,07                |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Female | 401      | 54,9       | 2          | 0,5        | 421                 | 58,4       | 1          | 0,2        | 2,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 23,31                    | 0,003  | Algorithm converged. | -0,006        | 0,011 | 2,10 | Algorithm converged. | 0,19  | 23,07 | 0,5441                             | 0,48 |      | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,23                 |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Decreased appetite                 | Male   | 329      | 45,1       | 0          | 0,0        | 300                 | 41,6       | 0          | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE  | NE    | NE                                 | NE   | NE   | NE                   | NE                   |                      |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Decreased appetite                 | Female | 401      | 54,9       | 1          | 0,2        | 421                 | 58,4       | 0          | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      | NE                   | Algorithm converged.  | NE    | NE                                 | NE   | NE   |                      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Dehydration                        | Male   | 329      | 45,1       | 0          | 0,0        | 300                 | 41,6       | 1          | 0,3        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged.               | 0,00 | NE   | 0,9999               | -                    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Dehydration                        | Female | 401      | 54,9       | 1          | 0,2        | 421                 | 58,4       | 0          | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged.               | NE   | NE   | NE                   | NE                   |                      | Algorithm converged. | NE   | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gout                               | Male   | 329      | 45,1       | 1          | 0,3        | 300                 | 41,6       | 1          | 0,3        | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009        | 0,009 | 0,91 | Algorithm converged. | 0,06  | 14,51 | 0,9479                             | -    | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07                 | 17,46                |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gout                               | Female | 401      | 54,9       | 0          | 0,0        | 421                 | 58,4       | 0          | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE  | NE    | NE                                 | NE   | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hyperammonaemia                    | Male   | 329      | 45,1       | 0          | 0,0        | 300                 | 41,6       | 0          | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE  | NE    | NE                                 | NE   | NE   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hyperammonaemia                    | Female | 401      | 54,9       | 0          | 0,0        | 421                 | 58,4       | 1          | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged.               | 0,00 | NE   | 0,9999               | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                           |        | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir                 |  |       |       |                          |  |                      |        |               |      |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
|---|---------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|------|--|--|-------|-------|--------------------------|--|----------------------|--------|---------------|------|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|----|----------------------|----|----|----|--|---|----------------------|----------------------|-------|--------|--|------|----------------------|------|-------|
|   |                           |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |      | Odds Ratio   |  |       |       | Absolute Risk Difference |  |                      |        | Relative Risk |      |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
|   |                           |        |          |      |            |     |                     |      |            |      |  |  |       |       |                          |  |                      |        |               |      |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Male                      | 329    | 45,1     | 1    | 0,3        | 300 | 41,6                | 0    | 0,0        | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |  |       |       |                          |  |                      |        |               |      |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE |  | - | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Female                    | 401    | 54,9     | 1    | 0,2        | 421 | 58,4                | 1    | 0,2        | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07   | 16,84 | 0,000 |                          |  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007         | 1,05 |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   | Algorithm converged. | 0,07                 | 16,73 | 0,9725 |  | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,18 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0  | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |  |                      |        |               |      |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0  | NE   |  |       |       |                          |  |                      | NE     | NE            | NE   |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0  | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |  |                      |        |               |      |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0  | NE   |  |       |       |                          |  |                      | NE     | NE            | NE   |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0  | NE   |  |       |       |                          |  |                      | NE     | NE            | NE   |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2  | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          |  |                      |        |               |      |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0  | NE   |  |       |       |                          |  |                      | NE     | NE            | NE   |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |    |                      |    |    |    |  |   |                      |                      |       |        |  |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |                      |                      |            |               |        |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|---|----------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|----------------------|------------|---------------|--------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----|--|--|
|   |                |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |                      |            | Relative Risk |        |                      |                      | Relative Risk                      |    |  |  |
| System  | Condition      | Sex    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD    | 95% CI  | RR                       | 95% CI               | RR                   | 95% CI     | RR            | 95% CI | RR                   | 95% CI               |                                    |    |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE         | NE            | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |
| Nervous system disorders                        |                | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE         | NE            | -      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |
| Nervous system disorders                        |                | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | 0,07 16,84   | 0,000 | Algorithm converged.  | -0,007 0,007             | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,07 16,73 | 0,9725        | 0,95   | Algorithm converged. | 0,06 15,18           | 15,18                              |    |  |  |
| Nervous system disorders                        | Dizziness      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE         | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Nervous system disorders                        | Dizziness      | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | 1,05                               | 0,07 16,84   | 0,000 | Algorithm converged.  | -0,007 0,007             | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,07 16,73 | 0,9725        | 0,95   | Algorithm converged. | 0,06 15,18           | 15,18                              |    |  |  |
| Nervous system disorders                        | Syncope        | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE         | NE            | -      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |
| Nervous system disorders                        | Syncope        | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE         | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Psychiatric disorders                           |                | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE         | NE            | -      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |
| Psychiatric disorders                           |                | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE                   | NE         | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE                                 |    |  |  |
| Psychiatric disorders                           | Anxiety        | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE                   | NE         | NE            | -      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                      |                        | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|--|------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|  |                        | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Psychiatric disorders                    | Anxiety                | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE |  |    |                          |    | NE | NE | NE            | NE |    |    |                                    |    | NE |    |    |    | NE | NE | NE | NE |  |
| Renal and urinary disorders              |                        | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders              |                        | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | Female   | 401 | 54,9       | 1 | 0,2                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Reproductive system and breast disorders |                        | Male     | 329 | 45,1       | 1 | 0,3                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Reproductive system and breast disorders |                        | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE |  | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |        |                          |                      |        |        |               |                      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |       |    |
|---|---------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|----------------------|--------|------------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |        | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk |                      |                      |        | Relative Risk                      |        |         |                      |                      |       |    |
| Event   | Subgroup                              | Sex    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI               | OR     | 95% CI | OR            | 95% CI               | OR                   | 95% CI | OR                                 | 95% CI | OR      | 95% CI               |                      |       |    |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                       | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
|   |                                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Male   | 329      | 45,1 | 6          | 1,8 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
|   |                                       | Female | 401      | 54,9 | 3          | 0,7 | 421                 | 58,4 | 5          | 1,2 | 0,63                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 2,64   | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,018 | 0,009  | 0,63          | Algorithm converged. | 0,15                 | 2,62   | 0,5249                             |        | 1,59    | Algorithm converged. | 0,38                 | 6,60  |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | Male   | 329      | 45,1 | 2          | 0,6 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
|   |                                       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 4          | 1,0 | 0,26                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,34   | -0,007                   | Algorithm converged. | -0,017 | 0,003  | 0,26          | Algorithm converged. | 0,03                 | 2,34   | 0,2306                             |        | 3,81    | Algorithm converged. | 0,43                 | 33,94 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
|   |                                       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               | NE                   | Algorithm converged. | NE     | NE                                 | NE     | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
|   |                                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |                      |        |        |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, N=730, Oseltamivir (N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include various adverse events like Rash, Hives, and Surgical procedures across different demographics.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                |                          | (N=730)  |      |      |     |            |      |      |     | Oseltamivir (N=721)                                     |   |       |       |            |   |    |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |        |       |                          |    |    |    |               |    |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |    |    |    |                      |      |    |  |                      |      |       |
|--------------------|--------------------------|----------|------|------|-----|------------|------|------|-----|---|---|-------|-------|------------|---|----|----|------------------------------------|---|--------|-------|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----|----|----|----------------------|------|----|--|----------------------|------|-------|
|                    |                          | Patients |      |      |     | with Event |      |      |     | Patients  |   |       |       | with Event |   |    |    | Odds Ratio                         |   |        |       | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |                      |      | Relative Risk                      |        |    |         |    |    |    |                      |      |    |  |                      |      |       |
| Vascular disorders | Male                     | 329      | 45,1 | 2    | 0,6 | 300        | 41,6 | 0    | 0,0 | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. |   |       |       |            |   |    |    |                                    |   |        |       |                          |    |    |    |               |    |                      |      |                                    |        |    |         |    |    |    |                      |      |    |  |                      |      |       |
| Vascular disorders | Female                   | 401      | 54,9 | 1    | 0,2 | 421        | 58,4 | 1    | 0,2 | 1,05<br>Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | 0,07  | 16,84 | 0,000 |            |   |    |    |                                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.<br>Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 1,05                     |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | 0,07 | 16,73                              | 0,9725 |    |         |    |    |    | 0,95                 |      |    |  | Algorithm converged. | 0,06 | 15,18 |
| Vascular disorders | Hot flush                | Male     | 329  | 45,1 | 0   | 0,0        | 300  | 41,6 | 0   | 0,0   | NE  | NE    | NE    | NE         | NE  | NE | NE | NE                                 | NE  | NE     | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                   | NE   | NE                                 | -      | NE |         |    | NE | NE | NE                   | NE   |    |  |                      |      |       |
| Vascular disorders | Hot flush                | Female   | 401  | 54,9 | 0   | 0,0        | 421  | 58,4 | 1   | 0,2   | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |            |   |    |    |                                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.<br>Algorithm converged. |        |       |                          |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |                      |      |       |
| Vascular disorders | Hypertension             | Male     | 329  | 45,1 | 1   | 0,3        | 300  | 41,6 | 0   | 0,0   | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |                                    |   |        |       |                          |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | -       | NE |    |    | Algorithm converged. | NE   | NE |  |                      |      |       |
| Vascular disorders | Hypertension             | Female   | 401  | 54,9 | 1   | 0,2        | 421  | 58,4 | 0   | 0,0   | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |            | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.<br>Algorithm converged.   |    |    |                                    |   |        |       |                          |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE |         | NE |    |    | Algorithm converged. | NE   | NE |  |                      |      |       |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | Male     | 329  | 45,1 | 1   | 0,3        | 300  | 41,6 | 0   | 0,0   | *<br>Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |            | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |                                    |   |        |       |                          |    |    |    |               |    | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE | -       | NE |    |    | Algorithm converged. | NE   | NE |  |                      |      |       |
| Vascular disorders | Orthostatic hypertension | Female   | 401  | 54,9 | 0   | 0,0        | 421  | 58,4 | 0   | 0,0   | NE  | NE    | NE    | NE         | NE  | NE | NE | NE                                 | NE  | NE     | NE    | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE                   | NE   | NE                                 |        | NE |         |    | NE | NE | NE                   | NE   |    |  |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                       |                      |            |      | (N=730)  |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |                    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                      |              |              |  |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|------------|------|----------|-----|---------------------|------|------------|--------------------|------------------------------------|--------------|--|--------------------|---------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--|
|                             | Patients              |                      | with Event |      | Patients |     | with Event          |      | Odds Ratio |                    | Absolute Risk Difference           |              |  |                    | Relative Risk |              |               |   |              |              |                | Relative Risk                      |               |                      |              |              |  |
|                             | n                     | %                    | n          | %    | n        | %   | n                   | %    | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | Absolute Risk                                      | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                                  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |  |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level                |            |      |          |     |                     |      |            |                    |                                    |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders |                       | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0        | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders |                       | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 1        | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2                | 1,02                               |              | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06               | 16,38         | 0,000        |               | Algorithm converged.                                | -0,005       | 0,006        | 1,02           |                                    | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06         | 15,60        |  |
| Ear and labyrinth disorders |                       | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0        | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders |                       | >= 75 years          | 54         | 7,4  | 0        | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0        | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 0        | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2                | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | 0,00           |                                    | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0        | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | >= 75 years          | 54         | 7,4  | 0        | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0        | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 1        | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0                | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | NE             |                                    | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |  |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0        | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | >= 75 years          | 54         | 7,4  | 0        | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Eye disorders               |                       | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0        | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Eye disorders               |                       | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 1        | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0                | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | NE             |                                    | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |  |
| Eye disorders               |                       | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0        | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Eye disorders               |                       | >= 75 years          | 54         | 7,4  | 0        | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Eye disorders               | Eye discharge         | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0        | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Eye disorders               | Eye discharge         | >= 18 to <= 64 years | 500        | 68,5 | 1        | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0                | *                                  |              | Quasi-complete separation of data points detected. |                    |               |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |              |              | NE             |                                    | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |  |
| Eye disorders               | Eye discharge         | >= 65 to <= 74 years | 155        | 21,2 | 0        | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Eye disorders               | Eye discharge         | >= 75 years          | 54         | 7,4  | 0        | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |
| Gastrointestinal disorders  |                       | < 18 years           | 21         | 2,9  | 0        | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0                | NE                                 |              |  |                    |               |              |               |   |              |              |                |                                    |               |                      |              |              |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |        |        |                      |  |        |      |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |                      |       |    |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------|--------|----------------------|--|--------|------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Gastrointestinal disorders |                      | Age                  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |        |        |                      | Relative Risk  |        |      |                      | Relative Risk        |       |                                    |      |                      |                      |       |    |
|                            |                      |                      | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD                       | 95% CI | RR     | 95% CI               | RD   | 95% CI | RR   | 95% CI               |                      |       |                                    |      |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders |                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 8          | 1,6 | 511                 | 70,9 | 9          | 1,8 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35                     | 2,37   | -0,002 | Algorithm converged. | -0,017   | 0,014  | 0,91 | Algorithm converged. | 0,35                 | 2,34  | 0,8420                             | 1,10 | Algorithm converged. | 0,43                 | 2,83  |    |
| Gastrointestinal disorders |                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 6          | 3,9 | 136                 | 18,9 | 7          | 5,1 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,24                     | 2,26   | -0,013 | Algorithm converged. | -0,061   | 0,035  | 0,75 | Algorithm converged. | 0,26                 | 2,18  | 0,6003                             | 1,33 | Algorithm converged. | 0,46                 | 3,86  |    |
| Gastrointestinal disorders |                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 5          | 9,3 | 53                  | 7,4  | 3          | 5,7 | 1,70                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39                     | 7,51   | 0,036  | Algorithm converged. | -0,063   | 0,135  | 1,64 | Algorithm converged. | 0,41                 | 6,50  | 0,4847                             | 0,61 | Algorithm converged. | 0,15                 | 2,43  |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06                     | 16,38  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,005   | 0,006  | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29 | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05                     | 14,15  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,020   | 0,018  | 0,88 | Algorithm converged. | 0,06                 | 13,89 | 0,9261                             | 1,14 | Algorithm converged. | 0,07                 | 18,05 |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 5          | 1,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 5,15                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,60                     | 44,25  | 0,008  | Algorithm converged. | -0,001   | 0,018  | 5,11 | Algorithm converged. | 0,60                 | 43,58 | 0,1358                             | 0,20 | Algorithm converged. | 0,02                 | 1,67  |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 2          | 1,3 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.62338493 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |        |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.  |        |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE     | NE     | NE                   | NE   | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |   |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |       |    |
|--|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea               | >= 65 to <= 74 years | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |   |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |                      |                      |       |    |
|  |                      |                      | 155      | 21,2 | 3          | 1,9 | 136                 | 18,9 | 3          | 2,2 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17 | 4,41  | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,036  | 0,030 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,18                 | 4,28  | 0,8714                             | 1,14   | Algorithm converged. | 0,23                 | 5,55  |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 4          | 7,4 | 53                  | 7,4  | 3          | 5,7 | 1,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28 | 6,27  | 0,017                    | Algorithm converged. | -0,076  | 0,111 | 1,31          | Algorithm converged. | 0,31                 | 5,57  | 0,7158                             | 0,76   | Algorithm converged. | 0,18                 | 3,25  |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 0,34                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 3,27  | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,012  | 0,004 | 0,34          | Algorithm converged. | 0,04                 | 3,26  | 0,3503                             | 2,94   | Algorithm converged. | 0,31                 | 28,13 |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions |                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions |                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions |                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | 0,88                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 14,15 | -0,001                   | Algorithm converged. | -0,020  | 0,018 | 0,88          | Algorithm converged. | 0,06                 | 13,89 | 0,9261                             | 1,14   | Algorithm converged. | 0,07                 | 18,05 |    |
| General disorders and administration site conditions |                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|  |                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Thirst               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Thirst               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Thirst               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Thirst               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders                              |                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                  |                      | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |    |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |               |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |      |
|-----------------------------|------------------|----------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|----|-----|------------------------------------|--|------|---|---------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|------|----------------------|------|------|
|                             |                  |                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |    |     | Absolute Risk Difference           |  |      |   | Relative Risk |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       |                                    |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     |                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1  | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     |                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     |                  | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly     | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1  | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Hepatomegaly     | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     |                  | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     |                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1  | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     |                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     |                  | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1  | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0  | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Infections and infestations |                  | < 18 years           | 21       | 2,9        | 1        | 4,8        | 21                  | 2,9  | 0  | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143301 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE            | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 |      |                      |      |      |
| Infections and infestations |                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 26       | 5,2        | 511                 | 70,9 | 24 | 4,7 | 1,11                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,63 | 1,97  | 0,005         | Algorithm converged. | -0,022 | 0,032 | 1,11          | Algorithm converged. | 0,64                 | 1,90  | 0,7122                             | 0,90 | Algorithm converged. | 0,53 | 1,55 |
| Infections and infestations |                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 6        | 3,9        | 136                 | 18,9 | 5  | 3,7 | 1,06                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 3,54  | 0,002         | Algorithm converged. | -0,042 | 0,046 | 1,05          | Algorithm converged. | 0,33                 | 3,37  | 0,9308                             | 0,95 | Algorithm converged. | 0,30 | 3,04 |
| Infections and infestations |                  | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 2        | 3,7        | 53                  | 7,4  | 1  | 1,9 | 2,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 22,74   | 0,018         | Algorithm converged. | -0,044 | 0,080 | 1,96          | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,01 | 0,5771                             | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,45 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                          |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |                          |                      |   |               |      |                      |      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |                      |      |                      |                      |         |                      |      |    |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|--------------------------|----------------------|---|---------------|------|----------------------|------|-------|--------|------------------------------------|----|----------------------|------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|------|----|
|                             |                          |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference |                      |   | Relative Risk |      |                      |      |       |        | Relative Risk                      |    |                      |      |                      |                      |         |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Acute sinusitis          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | -                    | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
|                             |                          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               | 0,14   | 7,28  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008  | 0,008         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,23  | 0,9826 |                                    |    |                      |      | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,14    | 6,92                 |      |    |
| Infections and Infestations | Acute sinusitis          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Acute sinusitis          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | -                    | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 9          | 1,8 | 511                 | 70,9 | 9          | 1,8 | 1,02                               | 0,40   | 2,60  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016  | 0,017         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,41 | 2,55  | 0,9628 |                                    |    |                      |      | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,39    | 2,44                 |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 3          | 1,9 | 136                 | 18,9 | 4          | 2,9 | 0,65                               | 0,14   | 2,96  | -0,010                   | Algorithm converged. | -0,046  | 0,026         | 0,66 | Algorithm converged. | 0,15 | 2,89  | 0,5792 |                                    |    |                      |      | 1,52                 | Algorithm converged. | 0,35    | 6,67                 |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   |         |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis bacterial     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | -                    | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis bacterial     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis bacterial     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Bronchitis bacterial     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. |               |      |                      |      |       |        |                                    |    | NE                   | NE   | Algorithm converged. | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Conjunctivitis bacterial | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | -                    | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Conjunctivitis bacterial | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.                                     |               |      | 0,00                 |      |       |        |                                    |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and Infestations | Conjunctivitis bacterial | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Conjunctivitis bacterial | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Gastroenteritis          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | -                    | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Gastroenteritis          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 2,05                               | 0,19   | 22,66 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,005  | 0,009         | 2,04 | Algorithm converged. | 0,19 | 22,47 | 0,5589 |                                    |    |                      |      | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,04    | 5,38                 |      |    |
| Infections and Infestations | Gastroenteritis          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | Gastroenteritis          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | HIV infection            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | -                    | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | HIV infection            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | 0,06   | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005  | 0,006         | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877 |                                    |    |                      |      | 0,98                 | Algorithm converged. | 0,06    | 15,60                |      |    |
| Infections and Infestations | HIV infection            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |
| Infections and Infestations | HIV infection            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE     | NE                                 | NE | NE                   | NE   | NE                   | NE                   | NE      |                      |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                  |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |       |       |       |                          |        |       |       |                      |       |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |      |
|-----------------------------|------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|-------|-------|-------|--------------------------|--------|-------|-------|----------------------|-------|-------|--------|------------------------------------|----------------------|------|------|
|                             |                  |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |       |       |       | Absolute Risk Difference |        |       |       | Relative Risk        |       |       |        | Relative Risk                      |                      |      |      |
| Event                       | Condition        | Age                  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper | Lower | Upper | Lower                    | Upper  | Lower | Upper | Lower                | Upper | Lower | Upper  | Lower                              | Upper                |      |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | *                                  |       |       |       |                          |        |       |       |                      |       |       |        |                                    |                      |      |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | *                                  |       |       |       |                          |        |       |       |                      |       |       |        |                                    |                      |      |      |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Laryngitis       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Laryngitis       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | *                                  |       |       |       |                          |        |       |       |                      |       |       |        |                                    |                      |      |      |
| Infections and infestations | Laryngitis       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Laryngitis       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2    | 2,05                               | 0,19  | 22,66 | 0,002 | Algorithm converged.     | -0,005 | 0,009 | 2,04  | Algorithm converged. | 0,19  | 22,47 | 0,5589 | 0,49                               | Algorithm converged. | 0,04 | 5,38 |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | *                                  |       |       |       |                          |        |       |       |                      |       |       |        |                                    |                      |      |      |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9    | *                                  |       |       |       |                          |        |       |       |                      |       |       |        |                                    |                      |      |      |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0    | *                                  |       |       |       |                          |        |       |       |                      |       |       |        |                                    |                      |      |      |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0    | NE                                 | NE    | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE    | NE    | NE                   | NE    | NE    | NE     | NE                                 | NE                   |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age          |                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |
|--------------|-----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|
|              |                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |
| Infestations | Oral herpes           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Oral herpes           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29 | 0,9877                             | Algorithm converged. | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,60 |    |    |    |    |    |
| Infestations | Oral herpes           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |
| Infestations | Oral herpes           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Otitis externa        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Otitis externa        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |
| Infestations | Otitis externa        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Otitis externa        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Otitis media          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Otitis media          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,28  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008 | 1,02          | Algorithm converged. | 0,14 | 7,23  | 0,9826                             | Algorithm converged. | 0,98 | Algorithm converged. | 0,14 | 6,92  |    |    |    |    |    |
| Infestations | Otitis media          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |    |
| Infestations | Otitis media          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Pharyngitis           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |
| Infestations | Pharyngitis           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |
| Infestations | Pharyngitis           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Pharyngitis           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Pharyngitis bacterial | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Pharyngitis bacterial | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |  |  |  |               |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|------------------------------------|--|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |                                    |  | Relative Risk |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                       |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                       |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis bacterial | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 0,51                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                             |                       |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Rhinitis              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Sinusitis             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Sinusitis             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 4          | 0,8 | 511                 | 70,9 | 6          | 1,2 | 0,68                               |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Sinusitis             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Sinusitis             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Sinusitis bacterial   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  |  |  |               |  |                                    |  |               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Age, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Osetlamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include categories like 'Infections and infestations' and 'Injury, poisoning and procedural complications' with various age subgroups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age  |                   |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |
|--|-------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                   |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | -  | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|  |                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|  |                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | -  | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | -  | NE | NE | NE | NE |    |    |
|  |                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Pharyngeal injury | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | -  | NE | NE | NE | NE |    |    |
|  |                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|  |                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age            | (N=730)                              |                      |     |      | Oseltamivir (N=721) |            |     |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |     |      |  |                          |      |        |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|--------------------------------------|----------------------|-----|------|---------------------|------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|--|--------------------------|------|--------|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                | Patients                             | with Event           |     |      | Patients            | with Event |     |      | Odds Ratio                         |     |      |  | Absolute Risk Difference |      |        |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 0                   | 0,0        | 511 | 70,9 | 1                                  | 0,2 | *    |  |                          |      |        |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood pressure increased             | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood pressure increased             | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 0                   | 0,0        | 511 | 70,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood pressure increased             | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Blood pressure increased             | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 1                   | 1,9        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | *    |  |                          |      |        |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 0                   | 0,0        | 511 | 70,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 1                   | 0,6        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | *    |  |                          |      |        |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 1                   | 0,2        | 511 | 70,9 | 2                                  | 0,4 | 0,51 |  | 0,05                     | 5,64 | -0,002 |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | >= 75 years          | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | < 18 years           | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE   |  | NE                       | NE   | NE     | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5 | 1                   | 0,2        | 511 | 70,9 | 2                                  | 0,4 | 0,51 |  | 0,05                     | 5,64 | -0,002 |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                |                                  |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |                          |    |    |    |               |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|------------------------------------|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Investigations                     | Hepatic enzyme increased         | >= 65 to <= 74 years | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |                                    | Relative Risk |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                    |                                  |                      | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | Hepatic enzyme increased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Investigations                     | Hepatic enzyme increased         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Investigations                     | Neutrophil count decreased       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Investigations                     | Neutrophil count decreased       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | Neutrophil count decreased       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | Neutrophil count decreased       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE                                 | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 0,68                               |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |                                    |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                           |                      | (N=730)  |            |   |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |  |      |       |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |   |        |       |      |      |  |    |                      |      |       |        |  |    |    |         |    |                      |      |      |
|---|---------------------------|----------------------|----------|------------|---|-----|---------------------|------------|---|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|------|-------|---------------|--|--|--|------------------------------------|---|--------|-------|------|------|--|----|----------------------|------|-------|--------|--|----|----|---------|----|----------------------|------|------|
|   |                           |                      | Patients | with Event |   |     | Patients            | with Event |   |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |      |       | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                      |   |        |       |      |      |  |    |                      |      |       |        |  |    |    |         |    |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 2 | 0,4 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | 2,05                               |  |  |  |                          | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19 | 22,66 | 0,002         |  |  |  |                                    | Algorithm converged.                                | -0,005 | 0,009 | 2,04 |      |  |    | Algorithm converged. | 0,19 | 22,47 | 0,5589 |  |    |    | 0,49    |    | Algorithm converged. | 0,04 | 5,38 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                           | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1 | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    |       |               |  |  |  |                                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | *      |       |      | NE   |  |    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     |  |    |    | NE      | NE | NE                   | NE   |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1 | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0 | *                                  |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    |       |               |  |  |  |                                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | *      |       |      | NE   |  |    | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE     |  |    |    | NE      | NE | NE                   | NE   |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          |  | NE   | NE    | NE            |  |  |  |                                    | NE  | NE     | NE    |      |      |  | NE | NE                   | NE   |       |        |  | NE | NE | NE      | NE |                      |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | *                                  |  |  |  |                          | Quasi-complete separation of data points detected. | *    |       |               |  |  |  |                                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | *      |       |      | 0,00 |  |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999 |  |    |    | >999.99 |    | Algorithm converged. | 0,00 | NE   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |       |                          |        |   |      |                      |      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|----------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|-------|--------------------------|--------|---|------|----------------------|------|----------------------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |       | Absolute Risk Difference |        |   |      | Relative Risk        |      |                      |        | Relative Risk                      |                      |                      |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          | *      | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |      |                      |      | Algorithm converged. |        |                                    |                      | Algorithm converged. |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders                        |                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |       |                          | *      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143349 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |      |                      |      | Algorithm converged. |        |                                    |                      | Algorithm converged. |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | 0,06   | 16,38 | 0,000 | Algorithm converged.     | -0,005 | 0,006   | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29                | 0,9877 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        |                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        |                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | 0,06   | 16,38 | 0,000 | Algorithm converged.     | -0,005 | 0,006   | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,29                | 0,9877 | 0,98                               | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,60 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Dizziness      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE    | NE                       | NE     | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |          |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |                          |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |    |                      |    |    |    |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |
|-----------------------------|----------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|--------------------------|---|-----|------------------------------------|--|----|---|----|----------------------|----|----|----|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|
|                             |          |                      | Patients |      | with Event |     | Odds Ratio          | Absolute Risk Difference |   |     |                                    | Relative Risk                                      |    |   |    | Relative Risk        |    |    |    |    |    |    |                                    |    |    |    |
|                             |          |                      |          |      |            |     |                     |                          |   |     |                                    |  |    |   |    |                      |    |    |    |    |    |    |                                    |    |    |    |
| Nervous system disorders    | Syncopal | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9                      | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143349 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | -  | NE | Algorithm converged.               | NE | NE |    |
| Nervous system disorders    | Syncopal | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9                     | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Syncopal | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9                     | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Syncopal | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4                      | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       |          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9                      | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       |          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9                     | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       |          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9                     | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       |          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4                      | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE |    |
| Psychiatric disorders       | Anxiety  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9                      | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Anxiety  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9                     | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Anxiety  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9                     | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders       | Anxiety  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4                      | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9                      | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders |          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9                     | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders |          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9                     | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders |          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4                      | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                      |                        |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |                      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
|--|------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----------------------|----|------------------------------------|----|----|----------------------|----|----|----|----|----|----|
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | < 18 years           | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |                      |    | Relative Risk                      |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
|  |                        |                      | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | NE | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders              | Chronic kidney disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders              | Glycosuria             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | NE | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Reproductive system and breast disorders |                        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders |                        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | NE | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Reproductive system and breast disorders |                        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders |                        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders | Balanoposthitis        | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders | Balanoposthitis        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | NE | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Reproductive system and breast disorders | Balanoposthitis        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders | Balanoposthitis        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143397 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema                   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema                   | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema                   | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema                   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |                      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|-----------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----------------------|----|------------------------------------|----|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |                      |    | Relative Risk                      |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |           | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Rash      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.       |    |               |    | Algorithm converged. |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Urticaria | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Urticaria | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE                   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                    |                 |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |        |               |                      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |
|--|-----------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|
|  |                 |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk |                      |                      |                      | Relative Risk                      |      |                      |      |
| System Organ Class                     | Adverse Event   | Age Group            | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD   | 95% CI  | RR                       | 95% CI               | RR     | 95% CI | RR            | 95% CI               | RR                   | 95% CI               |                                    |      |                      |      |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Urticaria       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |                      |      |
|  |                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
| Surgical and medical procedures        |                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | -                    | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
|  |                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006  | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29                | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 |
| Surgical and medical procedures        |                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
|  |                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
| Surgical and medical procedures        | Circumcision    | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | -                    | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
|  |                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |                      |      |
| Surgical and medical procedures        | Circumcision    | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
|  |                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
| Surgical and medical procedures        | Sinus operation | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | -                    | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
|  |                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |      |                      |      |
| Surgical and medical procedures        | Sinus operation | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
|  |                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |      |                      |      |
| Vascular disorders                     |                 | < 18 years           | 21       | 2,9  | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143349 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE            | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE   |                      |      |
|  |                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 1,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,38   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,006  | 1,02          | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,29                | 0,9877                             | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                       | (N=730)  |     |            |    |          |     | Oseltamivir (N=721) |    |            |            |  |              | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |               |   |                      |              |               |                      |                      |               |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                      |                      |              |       |
|-----------------------------|-----------------------|----------|-----|------------|----|----------|-----|---------------------|----|------------|------------|--|--------------|------------------------------------|---------------|---|----------------------|--------------|---------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|------------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
|                             |                       | Patients |     | with Event |    | Patients |     | with Event          |    | Odds Ratio |            | Absolute Risk Difference                           |              |                                    |               | Relative Risk   |                      |              |               |                      |                      | Relative Risk |                |                                    |               |                      |                      |              |       |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level    | n   | %          | n  | %        | n   | %                   | n  | %          | Odds Ratio | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz)      | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |       |
| Ear and labyrinth disorders |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0      | 332 | 46,0                | 1  | 0,3        | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                                    |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                      |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999         | -                                  | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |       |
| Ear and labyrinth disorders |                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3      | 389 | 54,0                | 0  | 0,0        | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                                    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |              | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE             |                                    | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           |       |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0      | 332 | 46,0                | 1  | 0,3        | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                                    |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |                      |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE            | 0,9999         | -                                  | >999,99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |       |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | >= 15    | 399 | 54,7       | 0  | 0,0      | 389 | 54,0                | 0  | 0,0        | NE         |  | NE           | NE                                 | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE            | NE             | NE                                 | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0      | 332 | 46,0                | 0  | 0,0        | NE         |  | NE           | NE                                 | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE            | NE             | -                                  | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3      | 389 | 54,0                | 0  | 0,0        | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                                    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |              | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE             |                                    | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           |       |
| Eye disorders               |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0      | 332 | 46,0                | 0  | 0,0        | NE         |  | NE           | NE                                 | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE            | NE             | -                                  | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Eye disorders               |                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3      | 389 | 54,0                | 0  | 0,0        | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                                    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |              | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE             |                                    | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           |       |
| Eye disorders               | Eye discharge         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0  | 0,0      | 332 | 46,0                | 0  | 0,0        | NE         |  | NE           | NE                                 | NE            | NE  | NE                   | NE           | NE            | NE                   | NE                   | NE            | NE             | -                                  | NE            | NE                   | NE                   | NE           |       |
| Eye disorders               | Eye discharge         | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3      | 389 | 54,0                | 0  | 0,0        | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                                    |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |                      |              | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE            | NE             |                                    | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE           |       |
| Gastrointestinal disorders  |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 8  | 2,4      | 332 | 46,0                | 10 | 3,0        | 0,80       |  | 0,31         | 2,05                               | -0,006        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | Algorithm converged. | -0,031       | 0,019         | 0,80                 | Algorithm converged. | 0,32          | 2,01           | 0,6381                             | 0,5386        | 1,25                 | Algorithm converged. | 0,50         | 3,12  |
| Gastrointestinal disorders  |                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 11 | 2,8      | 389 | 54,0                | 9  | 2,3        | 1,20       |  | 0,49         | 2,92                               | 0,004         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | Algorithm converged. | -0,018       | 0,026         | 1,19                 | Algorithm converged. | 0,50          | 2,84           | 0,6929                             |               | 0,84                 | Algorithm converged. | 0,35         | 2,00  |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain        | <= 14    | 331 | 45,3       | 1  | 0,3      | 332 | 46,0                | 1  | 0,3        | 1,00       |  | 0,06         | 16,10                              | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | Algorithm converged. | -0,008       | 0,008         | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06          | 15,97          | 0,9983                             | -             | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06         | 15,87 |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain        | >= 15    | 399 | 54,7       | 1  | 0,3      | 389 | 54,0                | 1  | 0,3        | 0,97       |  | 0,06         | 15,64                              | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.   | Algorithm converged. | -0,007       | 0,007         | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,06          | 15,53          | 0,9857                             |               | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,06         | 16,34 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                      |       | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |                      |       |    |
|--|----------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|----|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|  |                      |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |    |         |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea               | <= 14 | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 3          | 0,9 | 0,67                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11 | 4,02  | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,016 | 0,010 | 0,67          | Algorithm converged. | 0,11                 | 3,98  | 0,6582                             | -  | 1,50    | Algorithm converged. | 0,25                 | 8,89  |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea               | >= 15 | 399      | 54,7 | 6          | 1,5 | 389                 | 54,0 | 6          | 1,5 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 3,05  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,017 | 0,017 | 0,97          | Algorithm converged. | 0,32                 | 3,00  | 0,9647                             | -  | 1,03    | Algorithm converged. | 0,33                 | 3,15  |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache            | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | 0,9999                             | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache            | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54  | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,013 | 0,007 | 0,50          | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,50  | 0,5723                             | -  | 1,99    | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,88 |    |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting             | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    | 0,9999                             | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| General disorders and administration site conditions |                      | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions |                      | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,64 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 0,97          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,53 | 0,9857                             | -  | 1,03    | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,34 |    |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral    | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE | -       | NE                   | NE                   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |                   |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |        |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |
|--|-------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------------------------------------|------|--------|--------|------|----------------------|------|------|----|----|----|----|----|----|----|
|  |                   |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      |                      | Relative Risk                      |      |        |        |      |                      |      |      |    |    |    |    |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Thirst            | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| General disorders and administration site conditions | Thirst            | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Hepatobiliary disorders                              |                   | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Hepatobiliary disorders                              |                   | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatomegaly      | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatomegaly      | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders                              |                   | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Immune system disorders                              |                   | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders                              | Hypersensitivity  | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders                              | Hypersensitivity  | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                          |                   | <= 14 | 331      | 45,3 | 18         | 5,4 | 332                 | 46,0 | 8          | 2,4 | 2,33                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 1,00 | 5,43                     | 0,030  | Algorithm converged. | 0,001         | 0,060 | 2,26 | Algorithm converged. | 1,00                               | 5,12 | 0,0514 | 0,0314 | 0,44 | Algorithm converged. | 0,20 | 1,00 |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                          |                   | >= 15 | 399      | 54,7 | 17         | 4,3 | 389                 | 54,0 | 22         | 5,7 | 0,74                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 1,42                     | -0,014 | Algorithm converged. | -0,044        | 0,016 | 0,75 | Algorithm converged. | 0,41                               | 1,40 | 0,3686 | 1,33   | 1,03 | Algorithm converged. | 0,72 | 2,46 |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                          | Acute sinusitis   | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE                                 | NE   | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations                          | Acute sinusitis   | >= 15 | 399      | 54,7 | 2          | 0,5 | 389                 | 54,0 | 2          | 0,5 | 0,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 6,95                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,010        | 0,010 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,14                               | 6,89 | 0,9797 | 1,03   | 1,03 | Algorithm converged. | 0,15 | 7,25 |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                          | Bronchitis        | <= 14 | 331      | 45,3 | 6          | 1,8 | 332                 | 46,0 | 3          | 0,9 | 2,02                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,50 | 8,16                     | 0,009  | Algorithm converged. | -0,009        | 0,027 | 2,01 | Algorithm converged. | 0,51                               | 7,95 | 0,3219 | -      | 0,50 | Algorithm converged. | 0,13 | 1,98 |    |    |    |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|              |                          | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |      |       |                          |  |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |       |    |
|--------------|--------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|----|------------------------------------|------|------|-------|--------------------------|--|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
|              |                          | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |    | Odds Ratio                         |      |      |       | Absolute Risk Difference |  |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |         |                      |                      |       |    |
| Infestations | Bronchitis               | >= 15    | 399 | 54,7       | 6 | 1,5                 | 389 | 54,0       | 10 | 2,6                                | 0,58 | 0,21 | 1,61  | -0,011                   | Algorithm converged.                               | -0,030 | 0,009 | 0,58          | Algorithm converged. | 0,21 | 1,59  | 0,2945                             | 1,71    | Algorithm converged. | 0,63                 | 4,66  |    |
| Infestations | Bronchitis bacterial     | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infestations | Bronchitis bacterial     | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | NE   |      |       |                          | NE   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Infestations | Conjunctivitis bacterial | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |      |       |                          | NE   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Infestations | Conjunctivitis bacterial | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Infestations | Gastroenteritis          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infestations | Gastroenteritis          | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | 0,97 | 0,06 | 15,64 | 0,000                    | Algorithm converged.                               | -0,007 | 0,007 | 0,97          | Algorithm converged. | 0,06 | 15,53 | 0,9857                             | 1,03    | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,34 |    |
| Infestations | HIV infection            | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Infestations | HIV infection            | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1  | 0,3                                | *    |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE    | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Infestations | Hepatitis B              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0  | 0,0                                | NE   |      |       |                          | NE   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Infestations | Hepatitis B              | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0  | 0,0                                | *    |      |       |                          | Quasi-complete separation of data points detected. |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                  |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir                 |      |       |       |   |  |  |  |                      |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |                      |  |  |  |
|-----------------------------|------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|--|------|-------|-------|---|--|--|--|----------------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|----------------------|--|--|--|
|                             |                  |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio   |      |       |       | Absolute Risk Difference  |  |  |  | Relative Risk        |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |                      |  |  |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.11668833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | Algorithm converged.               |  |  |  |                      |  |  |  |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE   |      |       |       | NE  |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                                 |  |  |  |                      |  |  |  |
| Infections and infestations | Laryngitis       | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE   |      |       |       | NE  |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                                 |  |  |  |                      |  |  |  |
| Infections and infestations | Laryngitis       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | 0,00                 |  |  |  | Algorithm converged.               |  |  |  | >999.99              |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | <= 14 | 331      | 45,3 | 3          | 0,9 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | 3,03   | 0,31 | 29,25 | 0,006 | Algorithm converged.  |  |  |  | -0,006 0,018 3,01    |  |  |  | Algorithm converged.               |  |  |  | 0,31 28,78 0,3390    |  |  |  |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |  |  |  | 0,00                 |  |  |  | Algorithm converged.               |  |  |  | >999.99              |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  | Algorithm converged.               |  |  |  |                      |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE   |      |       |       | NE  |  |  |  | NE                   |  |  |  | NE                                 |  |  |  |                      |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral herpes      | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |  |  |  | NE                   |  |  |  | Algorithm converged.               |  |  |  | Algorithm converged. |  |  |  |
| Infections and infestations | Oral herpes      | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | 0,97   | 0,06 | 15,64 | 0,000 | Algorithm converged.  |  |  |  | -0,007 0,007 0,97    |  |  |  | Algorithm converged.               |  |  |  | 0,06 15,53 0,9857    |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|              |                       | (N=730)  |       |            |       | Oseltamivir (N=721) |       |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |                          |        |                      |        |               |        |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |        |                      |      |       |
|--------------|-----------------------|----------|-------|------------|-------|---------------------|-------|------------|-------|------------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|--------|------------------------------------|--------|----|--------|----------------------|------|-------|
|              |                       | Patients |       | with Event |       | Patients            |       | with Event |       | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |        |                      |        | Relative Risk                      |        |    |        |                      |      |       |
| Infestations | Subgroup              | <= 14    | >= 15 | <= 14      | >= 15 | <= 14               | >= 15 | <= 14      | >= 15 | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR            | 95% CI | OR                   | 95% CI | OR                                 | 95% CI | OR | 95% CI |                      |      |       |
| Infestations | Otitis externa        | <= 14    | 331   | 45,3       | 1     | 0,3                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE | NE     |                      |      |       |
| Infestations | Otitis externa        | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE |        |                      |      |       |
| Infestations | Otitis media          | <= 14    | 331   | 45,3       | 1     | 0,3                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | 1,00   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06   | 16,10                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008         | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06   | 15,97                              | 0,9983 | -  | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Infestations | Otitis media          | >= 15    | 399   | 54,7       | 1     | 0,3                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | 0,97   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06   | 15,64                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007         | 0,97   | Algorithm converged. | 0,06   | 15,53                              | 0,9857 | -  | 1,03   | Algorithm converged. | 0,06 | 16,34 |
| Infestations | Pharyngitis           | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE |        |                      |      |       |
| Infestations | Pharyngitis           | >= 15    | 399   | 54,7       | 1     | 0,3                 | 389   | 54,0       | 2     | 0,5                                | 0,49   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04   | 5,38                     | -0,003 | Algorithm converged. | -0,011 | 0,006         | 0,49   | Algorithm converged. | 0,04   | 5,35                               | 0,5568 | -  | 2,05   | Algorithm converged. | 0,19 | 22,53 |
| Infestations | Pharyngitis bacterial | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE |        |                      |      |       |
| Infestations | Pharyngitis bacterial | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE |        |                      |      |       |
| Infestations | Pneumonia             | <= 14    | 331   | 45,3       | 2     | 0,6                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | 2,01   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18   | 22,30                    | 0,003  | Algorithm converged. | -0,007 | 0,013         | 2,01   | Algorithm converged. | 0,18   | 22,02                              | 0,5690 | -  | 0,50   | Algorithm converged. | 0,05 | 5,47  |
| Infestations | Pneumonia             | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 2     | 0,5                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE |        |                      |      |       |
| Infestations | Rhinitis              | <= 14    | 331   | 45,3       | 1     | 0,3                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE |        |                      |      |       |
| Infestations | Rhinitis              | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE     | NE                                 | NE     | NE |        |                      |      |       |
| Infestations | Sinusitis             | <= 14    | 331   | 45,3       | 1     | 0,3                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | 1,00   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06   | 16,10                    | 0,000  | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008         | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06   | 15,97                              | 0,9983 | -  | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|  |   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |                      |        |       |               |                      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |       |
|--|---|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|  |   | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |      | Relative Risk                      |         |                      |                      |      |       |
| Infestations and Infections                    | Sinusitis                                   | >= 15    | 399 | 54,7       | 3 | 0,8                 | 389 | 54,0       | 5 | 1,3                                | 0,58 | 0,14   | 2,45 | -0,005                   | Algorithm converged. | -0,019 | 0,009 | 0,58          | Algorithm converged. | 0,14 | 2,43 | 0,4607                             | 1,71    | Algorithm converged. | 0,41                 | 7,10 |       |
| Infestations and Infections                    | Sinusitis bacterial                         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Infestations and Infections                    | Sinusitis bacterial                         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Infestations and Infections                    | Upper respiratory tract infection bacterial | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Infestations and Infections                    | Upper respiratory tract infection bacterial | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infestations and Infections                    | Urinary tract infection                     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Infestations and Infections                    | Urinary tract infection                     | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infestations and Infections                    | Vulval abscess                              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Infestations and Infections                    | Vulval abscess                              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 3 | 0,9                                | 0,33 | 0,03   | 3,21 | -0,006                   | Algorithm converged. | -0,018 | 0,006 | 0,33          | Algorithm converged. | 0,03 | 3,20 | 0,3416                             | -       | 2,99                 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,61 |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999                             | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | -       | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                |                                      |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |    |   |        |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |         |                      |                      |                      |       |    |
|----------------|--------------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----|---|--------|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
|                |                                      |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |    |   |        | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                      |        |         |                      |                      |                      |       |    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE    |    |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Investigations | Blood alkaline phosphatase increased | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |    |
| Investigations | Blood pressure increased             | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE      | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Investigations | Blood pressure increased             | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | NE                   | NE                   | NE    |    |
| Investigations | C-reactive protein increased         | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE | NE  | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE      | -                    | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Investigations | C-reactive protein increased         | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | 1,00                               |  | 0,06 | 16,10 | 0,000                    |    | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,008         | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,97                              | 0,9983 | -       | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,87 |    |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased  | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |       |    |
| Investigations | Hepatic enzyme increased             | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |               | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE                                 | NE     | NE      | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                    |                                  |       | Composite symptom score at baseline |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |            |     |            |  |  |  |                          |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|----------------------------------|-------|-------------------------------------|------|------------|-----|------------------------------------|------|------------|-----|------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--|--|
|                                    |                                  |       | (N=730)                             |      |            |     | Oseltamivir (N=721)                |      |            |     | Odds Ratio |  |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  | Relative Risk |  |  |  |  |  |
|                                    |                                  |       | Patients                            |      | with Event |     | Patients                           |      | with Event |     |            |  |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Hepatic enzyme increased         | >= 15 | 399                                 | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                                | 54,0 | 2          | 0,5 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
|                                    |                                  |       |                                     |      |            |     |                                    |      |            |     |            |  |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Neutrophil count decreased       | <= 14 | 331                                 | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                                | 46,0 | 1          | 0,3 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Neutrophil count decreased       | >= 15 | 399                                 | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                                | 54,0 | 0          | 0,0 | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | <= 14 | 331                                 | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                                | 46,0 | 0          | 0,0 | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | >= 15 | 399                                 | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                                | 54,0 | 1          | 0,3 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | <= 14 | 331                                 | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                                | 46,0 | 1          | 0,3 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | >= 15 | 399                                 | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                                | 54,0 | 0          | 0,0 | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | <= 14 | 331                                 | 45,3 | 3          | 0,9 | 332                                | 46,0 | 0          | 0,0 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | >= 15 | 399                                 | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                                | 54,0 | 3          | 0,8 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | <= 14 | 331                                 | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                                | 46,0 | 0          | 0,0 | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | >= 15 | 399                                 | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                                | 54,0 | 0          | 0,0 | NE         |  |  |  |                          |  |  |  |                                    |  |  |  |               |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.









Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                                       |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   |                                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.11668939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | -                    | NE   | Algorithm converged.               | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                           | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nasal ulcer                           | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema                   | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pharyngeal erythema                   | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                              | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Sneezing                              | >= 15 | 399      | 54,7 | 1          | 0,3 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          |                                       | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688833 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | -                    | NE   | Algorithm converged.               | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for subgroups (Skin and subcutaneous tissue disorders, Surgical and medical procedures, Rash, Urticaria, Circumcision, Sinus operation) and statistical metrics (Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk).

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. Rows include various medical conditions like Sinus operation, Vasculardisorders, Hot flush, Hypertension, and Orthostatic hypertension.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae\_scc.sas
Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_ae\_scc\_sq\_AEG2\_SEAB.xls
20JUL2020 15:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |               |              |                      |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |                      |      |    |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|------|----|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |                      |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                    |                      |                      |      |    |
|                             |                       |                   | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         |      |    |
| Ear and labyrinth disorders |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | -                  | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Ear and labyrinth disorders |                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    |               | NE           | NE                   | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Ear discomfort        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Ear and labyrinth disorders | Vertigo               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    |               | NE           | NE                   | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | -             | NE                 | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Eye disorders               |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    |               |              | NE                   | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | -                  | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Eye disorders               |                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | -                  | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Eye disorders               | Eye discharge         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    |               |              | NE                   | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | -                  | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Eye disorders               | Eye discharge         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             |                               |               | -                  | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 3          | 1,8 | 168                 | 23,3 | 5          | 3,0 | 0,39                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14                     | 2,52         | -0,012        |                    |               |              | Algorithm converged. | -0,044               | 0,021        | 0,60                               |                |                               | -             | 1,67               | Algorithm converged. | 0,40                 | 6,86 |    |
| Gastrointestinal disorders  |                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 16         | 2,8 | 553                 | 76,7 | 14         | 2,5 | 1,13                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,55                     | 2,33         | 0,003         |                    |               |              | Algorithm converged. | -0,016               | 0,022        | 1,12                               |                |                               | -             | 0,89               | Algorithm converged. | 0,44                 | 1,80 |    |
| Gastrointestinal disorders  | Abdominal pain        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    |               |              | NE                   | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | NE                            |               | -                  | NE                   | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region          |                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |                          |                      |   |               |        |                      |                      |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |       |    |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|-------|--------------------------|----------------------|---|---------------|--------|----------------------|----------------------|-------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Gastrointestinal disorders | Symptom               | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference |                      |   | Relative Risk |        |                      | Relative Risk        |       |        |                                    |                      |                      |                      |       |    |
|                            |                       |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper  | OR    | 95% CI                   | Lower                | Upper   | OR            | 95% CI | Lower                | Upper                |       |        |                                    |                      |                      |                      |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4    | 0,98                               | 0,14   | 7,01  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007         | 0,98   | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,96  | 0,9871 | 1,02                               | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,19                 |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |        | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | 2,01                               | 0,18   | 22,40 | 0,006                    | Algorithm converged. | -0,014  | 0,026         | 2,00   | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,85 | 0,5699 | -                                  | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,05                 | 5,46  |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 6          | 1,1 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |        | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE    |    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Dry mouth             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |               |        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999                             | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746849956 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999                             | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders | Dyspepsia             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |        | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999                             | -                    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Gastrointestinal disorders | Epigastric discomfort | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |       |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis             | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | 1,00                               | 0,06   | 16,12 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016  | 0,016         | 1,00   | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 | 1,0000 | -                                  | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 |    |
| Gastrointestinal disorders | Gastritis             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE  | NE            | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |       |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                                    |                           |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|--|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|  |                           |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|  |                           |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Gastrointestinal disorder | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Gastrointestinal disorder | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea                    | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Nausea                    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 8          | 1,4 | 553                 | 76,7 | 8          | 1,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,37 | 2,64  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,014 | 0,014 | 0,98          | Algorithm converged. | 0,37 | 2,60  | 0,9741                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Toothache                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Gastrointestinal disorders                           | Vomiting                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7 | 0,24                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,03 | 2,20  | -0,005                   | Algorithm converged. | -0,013 | 0,002 | 0,25          | Algorithm converged. | 0,03 | 2,19  | 0,2090                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| General disorders and administration site conditions |                           | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| General disorders and administration site conditions |                           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9909                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| General disorders and administration site conditions | Condition aggravated      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                                    |                   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|--|-------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----|--|--|
|  |                   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |                      | Relative Risk                      |    |  |  |
| General disorders and administration site conditions | Oedema peripheral | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |  |  |
| General disorders and administration site conditions | Thirst            | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |  |  |
| General disorders and administration site conditions | Thirst            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |
| Hepatobiliary disorders                              |                   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |
| Hepatobiliary disorders                              |                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatomegaly      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |
| Hepatobiliary disorders                              | Hepatomegaly      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |  |  |
| Immune system disorders                              |                   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |
| Immune system disorders                              |                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |  |  |
| Immune system disorders                              | Hypersensitivity  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | -       | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                          |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |      |       |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                             |                          |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |                      |                      |      |       |
| Immune system disorders     | Hypersensitivity         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |        |                      |                      |      |       |
| Infections and infestations |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 9          | 5,4 | 168                 | 23,3 | 6          | 3,6 | 1,53                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,53 | 4,39  | 0,018                    | Algorithm converged. | -0,026 | 0,062 | 1,50          | Algorithm converged. | 0,55                 | 4,12  | 0,4317                             | 0,5570 | 0,67                 | Algorithm converged. | 0,24 | 1,83  |
| Infections and infestations |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 26         | 4,6 | 553                 | 76,7 | 24         | 4,3 | 1,07                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,61 | 1,89  | 0,003                    | Algorithm converged. | -0,021 | 0,027 | 1,07          | Algorithm converged. | 0,62                 | 1,83  | 0,8173                             | 0,94   | Algorithm converged. | 0,55                 | 1,61 |       |
| Infections and infestations | Acute sinusitis          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Acute sinusitis          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,01  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,007 | 0,007 | 0,98          | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,96  | 0,9871                             | 1,02   | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,19 |       |
| Infections and infestations | Bronchitis               | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 | 1,0000                             | -      | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Infections and infestations | Bronchitis               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 11         | 2,0 | 553                 | 76,7 | 12         | 2,2 | 0,90                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,39 | 2,06  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,019 | 0,015 | 0,90          | Algorithm converged. | 0,40                 | 2,03  | 0,8028                             | 1,11   | Algorithm converged. | 0,49                 | 2,49 |       |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Bronchitis bacterial     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Conjunctivitis bacterial | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 |        |                      |                      |      |       |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 | 1,0000                             | -      | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Infections and infestations | Gastroenteritis          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    |
| Infections and infestations | HIV infection            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                  |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |       |                      |   |       |      |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |       |      |
|-----------------------------|------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------------|---|------------|------------------------------------|--|------|-------|-------|----------------------|---|-------|------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-------|------|
|                             |                  |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            | with Event |   | Odds Ratio | Absolute Risk Difference           |  |      |       |       |                      | Relative Risk   |       |      |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |                      |                      |       |      |
|                             |                  |                   |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |      |       |       |                      |   |       |      |                      |                      |       |                                    |        |                      |                      |       |      |
| Infections and infestations | HIV infection    | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2        | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,005  | 0,005 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,69 | 0,9909                             | 1,02   | Algorithm converged. | 0,06                 | 16,21 |      |
| Infections and infestations | Hepatitis B      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Hepatitis B      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Herpes simplex   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Laryngitis       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Laryngitis       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7       | 1 | 0,2        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE   |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | Asia              | 168      | 23,0 | 3          | 1,8 | 168                 | 23,3       | 2 | 1,2        | 1,51                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 9,15  | 0,006 | Algorithm converged. | -0,020  | 0,032 | 1,50 | Algorithm converged. | 0,25                 | 8,86  | 0,6546                             | -      | 0,67                 | Algorithm converged. | 0,11  | 3,94 |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Oral candidiasis | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Oral herpes      | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3       | 1 | 0,6        | 2,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 22,40 | 0,006 | Algorithm converged. | -0,014  | 0,026 | 2,00 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,85 | 0,5699                             | -      | 0,50                 | Algorithm converged. | 0,05  | 5,46 |
| Infections and infestations | Oral herpes      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Otitis externa   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Otitis externa   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7       | 0 | 0,0        | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |      | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Otitis media     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3       | 0 | 0,0        | NE                                 |  | NE   | NE    | NE    | NE                   | NE  | NE    | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE    | NE   |
| Infections and infestations | Otitis media     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7       | 2 | 0,4        | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,01  | 0,000 | Algorithm converged. | -0,007  | 0,007 | 0,98 | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,96  | 0,9871                             | 1,02   | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,19  |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                              |   |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|---|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|  |   |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |      |       | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|  |   |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Upper respiratory tract infection bacterial | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Urinary tract infection                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations                    | Vulval abscess                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 | 1,0000                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications |   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Bone contusion                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                                   | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |      |       |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Injury, poisoning and procedural complications | Contusion                                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Muscle strain                               | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE   | NE    | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region |                                      |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |   |       |                      |                      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |       |
|-------------------|--------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---|-------|----------------------|----------------------|------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| Investigations    | Adverse event                        | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk   |       |                      | Relative Risk        |      |        |                                    |                      |                      |      |       |
|                   |                                      |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | Lower                              | Upper  | RR   | 95% CI                   | Lower  | Upper                | Lower   | Upper | Lower                | Upper                |      |        |                                    |                      |                      |      |       |
| Investigations    | Aspartate aminotransferase increased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations    | Blood alkaline phosphatase increased | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Blood alkaline phosphatase increased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations    | Blood pressure increased             | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Blood pressure increased             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | C-reactive protein increased         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | C-reactive protein increased         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferase increased  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Gamma-glutamyltransferase increased  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4    | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,43                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,008  | 0,004 | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,41   | 0,5620                             | 2,03                 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,35 |
| Investigations    | Hepatic enzyme increased             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Hepatic enzyme increased             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4    | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,43                     | -0,002 | Algorithm converged. | -0,008  | 0,004 | 0,49                 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,41   | 0,5620                             | 2,03                 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,35 |
| Investigations    | Neutrophil count decreased           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850107 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Investigations    | Neutrophil count decreased           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Investigations    | Platelet count decreased             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                  |                                  |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |                          |                      |        |       |               |                      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |      |                      |      |       |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----|------|----------------------|------|-------|
|                                    |                                  |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |   | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |                      | Relative Risk                      |    |      |                      |      |       |
| Investigations                     | Platelet count decreased         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |      |                      |      |       |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850107 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999        | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |      |                      |      |       |
| Investigations                     | White blood cell count decreased | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |    |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | Asia              | 168      | 23,0 | 2          | 1,2 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 2,01                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18 | 22,40   | 0,006                    | Algorithm converged. | -0,014 | 0,026 | 2,00          | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,85                | 0,5699                             | -  | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,46  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,43  | -0,002                   | Algorithm converged. | -0,008 | 0,004 | 0,49          | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,41                 | 0,5620                             | -  | 2,03 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,35 |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE            | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite               | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |    |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86                | 1,0000                             | -  | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86 |
| Metabolism and nutrition disorders | Dehydration                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE                   | NE                                 |    |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | -                    | NE                   | NE                   | NE                                 |    |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders | Gout                             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005 | 0,005 | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,69                | 0,9909                             | -  | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperammonaemia                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | -                    | NE                   | NE                   | NE                                 |    |      |                      |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                           |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |   |       |                      |               |       |        |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |        |      |                      |      |       |
|---|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|---|-------|----------------------|---------------|-------|--------|----------------------|------------------------------------|----------------------|--------|------|----------------------|------|-------|
|   |                           |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      | Relative Risk |       |        |                      | Relative Risk                      |                      |        |      |                      |      |       |
| Metabolism and nutrition disorders              | Hyperammonaemia           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE     |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                           | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,005        | 0,005 | 0,98   | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,69                | 0,9909 | 1,02 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | -                    | NE                                 | Algorithm converged. | NE     | NE   |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Musculoskeletal stiffness | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Neck pain                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00          | NE    | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00                 | NE     |      |                      |      |       |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE            | NE    | NE     | -                    | NE                                 | NE                   | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Osteoarthritis            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE    | Algorithm converged. | NE            | NE    | NE     | NE                   | NE                                 | Algorithm converged. | NE     | NE   | NE                   | NE   | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                        |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |       |    |   |               |                      |      |                      |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |                      |      |       |
|-----------------------------|------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|-------|----|---|---------------|----------------------|------|----------------------|---------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
|                             |                        |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |       |    |   | Relative Risk |                      |      |                      | Relative Risk |                                    |                      |                      |                      |      |       |
| Nervous system disorders    |                        | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Nervous system disorders    |                        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,77                    | 0,000 |    | Algorithm converged.  | -0,005        | 0,005                | 0,98 | Algorithm converged. | 0,06          | 15,69                              | 0,9909               | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,21 |
| Nervous system disorders    | Dizziness              | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            | -                                  | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Nervous system disorders    | Dizziness              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00          |                      | 0,00 | NE                   | 0,9999        | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders    | Syncope                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -             | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |      |       |
| Nervous system disorders    | Syncope                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Psychiatric disorders       |                        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -             | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |      |       |
| Psychiatric disorders       |                        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Psychiatric disorders       | Anxiety                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -             | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |      |       |
| Psychiatric disorders       | Anxiety                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Renal and urinary disorders |                        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -             | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |      |       |
| Renal and urinary disorders |                        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE                       | NE    | NE | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | NE                   | NE   | NE                   | -             | NE                                 | NE                   | NE                   | NE                   |      |       |
| Renal and urinary disorders | Chronic kidney disease | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE                   | NE            |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|---|---------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|------|------|------------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|--|--|
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria                            | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      | Relative Risk |       |      |                      |      |      | Relative Risk                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Glycosuria                            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        |                                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        |                                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Reproductive system and breast disorders        | Balanoposthitis                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 8          | 1,4 | 553                 | 76,7 | 5          | 0,9 | 1,58                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,51 | 4,87                     | 0,005  | Algorithm converged. | -0,007        | 0,018 | 1,57 | Algorithm converged. | 0,52 | 4,78 | 0,4234                             | 0,64 | Algorithm converged. | 0,21 | 1,93  |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Asthma                                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7 | 0,49                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,09 | 2,69                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,012        | 0,005 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,68 | 0,4117                             | 2,03 | Algorithm converged. | 0,37 | 11,05 |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Bronchospasm                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
|   |                                       |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |                          |        |                      |               |       |      |                      |      |      |                                    |      |                      |      |       |    |    |    |    |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE     | NE                   | NE            | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                            |                       |       | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |               |                          |              |               |              |               |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |               |              |    |  |
|----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|----------------|------------------------------------|---------------|---------------|--------------|----|--|
|                            |                       |       | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              |              |               | Absolute Risk Difference |              |               |              | Relative Risk |                |                                    |               | Relative Risk |              |    |  |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | 95% Lower CL  | 95% Upper CL |    |  |
| Gastrointestinal disorders |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 5          | 0,7 | *                                  |              |              |               |                          |              | 0,00          |              |               | 0,9999         | NE                                 | >999.99       |               |              |    |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                                    |               |               |              |    |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |               |                          |              | 0,00          |              |               | 0,9999         | NE                                 | >999.99       |               |              |    |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                                    |               |               |              |    |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |               |                          |              | 0,00          |              |               | 0,9999         | NE                                 | >999.99       |               |              |    |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                                    |               |               |              |    |  |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | *                                  |              |              |               |                          |              | 0,00          |              |               | 0,9999         | NE                                 | >999.99       |               |              |    |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                                    |               |               |              |    |  |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |               |                          |              | 0,00          |              |               | 0,9999         | NE                                 | >999.99       |               |              |    |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                                    |               |               |              |    |  |
| Hepatobiliary disorders    |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  |              |              |               |                          |              | NE            |              |               | NE             | NE                                 | NE            | NE            | NE           | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All   |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |  |                          |  |  |  |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |    |
|---|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|----|
| Investigations                                  |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |         |                      |      |    |
|   |                                      | n/a      |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |   |  |  |                          |  |  |  |               |      |                      |      |                                    |        |    |         |                      |      |    |
| Investigations                                  |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Investigations                                  | Blood potassium increased            | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                     |     | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |      |   |       |                      |  |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |
|---|---------------------|-----|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|------|---|-------|----------------------|--|------|----------------------|------------------------------------|-------|------|----------------------|----|---------|----------------------|--------|------|------|----------------------|--|------|------|
|   |                     |     | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |      |   |       | Relative Risk        |  |      |                      | Relative Risk                      |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain           | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                      |  | 0,00 | Algorithm converged. |                                    | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE | >999.99 | Algorithm converged. |        | 0,00 | NE   |                      |  |      |      |
|   |                     |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |  |  |                          |      |   |       |                      |  |      |                      |                                    |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |
| Nervous system disorders                        |                     | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                      |  | 0,00 | Algorithm converged. |                                    | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE | >999.99 | Algorithm converged. |        | 0,00 | NE   |                      |  |      |      |
|   |                     |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |  |  |                          |      |   |       |                      |  |      |                      |                                    |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                      |  | 0,00 | Algorithm converged. |                                    | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE | >999.99 | Algorithm converged. |        | 0,00 | NE   |                      |  |      |      |
|   |                     |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |  |  |                          |      |   |       |                      |  |      |                      |                                    |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |
| Renal and urinary disorders                     |                     | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                      |  | 0,00 | Algorithm converged. |                                    | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE | >999.99 | Algorithm converged. |        | 0,00 | NE   |                      |  |      |      |
|   |                     |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |  |  |                          |      |   |       |                      |  |      |                      |                                    |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |                      |  | 0,00 | Algorithm converged. |                                    | 0,00  | NE   | 0,9999               | NE | >999.99 | Algorithm converged. |        | 0,00 | NE   |                      |  |      |      |
|   |                     |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |  |  |                          |      |   |       |                      |  |      |                      |                                    |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | n/a | 730      | 100,0 | 3          | 0,4 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | 2,97                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      |  |  |                          | 0,31 | 28,62   | 0,003 | Algorithm converged. |  |      |                      | -0,003                             | 0,008 | 2,96 | Algorithm converged. |    | 0,31    | 28,42                | 0,3464 | NE   | 0,34 | Algorithm converged. |  | 0,04 | 3,24 |
|   |                     |     |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |  |  |  |                          |      |   |       |                      |  |      |                      |                                    |       |      |                      |    |         |                      |        |      |      |                      |  |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                            |                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |                      |              |    |
|----------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
|                            |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                                    |                               | Relative Risk |                      |                      |              |    |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 4          | 1,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Hepatobiliary disorders    |                       | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 |                               |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders    |                       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 |                               |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders    | Bile duct stone       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 |                               | NE            | NE                   | NE                   | NE           |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |        |                          |        |    |        |               |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |               |        |    |  |
|---|---------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------|--------------------------|--------|----|--------|---------------|--------|------------------------------------|--------|---------------|--------|----|--|
|   |                                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |        | Absolute Risk Difference |        |    |        | Relative Risk |        |                                    |        | Relative Risk |        |    |  |
| Disorder  | Site                                  | Sex    | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD   | 95% CI | RR                       | 95% CI | RD | 95% CI | RR            | 95% CI | RD                                 | 95% CI | RR            | 95% CI |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
|   |                                       |        |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
| Nervous system disorders                        |                                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
| Nervous system disorders                        |                                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE |  |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction                   | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction                   | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE |  |
| Renal and urinary disorders                     |                                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
| Renal and urinary disorders                     |                                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                   | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                   | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               |  | 0,06 | 14,64  | 0,000                    |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Female | 401      | 54,9 | 2          | 0,5 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE     | NE                       | NE     | NE | NE     | NE            | NE     | NE                                 | NE     | NE            | NE     | NE |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |        |                          |        |    |        |               |        |                                    |        |               |        |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                |             |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |    |  |  |               |  |    |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |    |  |  |  |  |    |  |  |  |  |
|--------------------|-------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|----|--|--|---------------|--|----|--|------------------------------------|--|----|--|--|--|--|----|--|--|--|--|
|                    |             |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |    |  |  | Relative Risk |  |    |  | Relative Risk                      |  |    |  |  |  |  |    |  |  |  |  |
| Vascular disorders | Hypotension | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE |  |  |               |  | NE |  |                                    |  | NE |  |  |  |  | NE |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                        |                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |               |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |                      |                    |                      |              |    |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level                | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                |                               |                      |                    |                      |              |    |
|                            |                       |                      | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                    | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 4          | 0,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                | 0,00                          | Algorithm converged. | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                | 0,00                          | Algorithm converged. | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                    | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                | 0,00                          | Algorithm converged. | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                    | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                | 0,00                          | Algorithm converged. | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                    | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                | 0,00                          | Algorithm converged. | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE                   | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -                    | NE                 | NE                   | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                            |                     |                      | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |               |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|----------------------------|---------------------|----------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|--|----|---|---------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|--|--|
|                            |                     |                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |  |    |   | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      |                                    |    |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0        | 0,0        | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting            | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    |                     | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    |                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 2        | 0,4        | 511                 | 70,9 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409737 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    |                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    |                     | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Bile duct stone     | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Bile duct stone     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1        | 0,2        | 511                 | 70,9 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Bile duct stone     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Bile duct stone     | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholecystitis acute | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholecystitis acute | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 1        | 0,2        | 511                 | 70,9 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholecystitis acute | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholecystitis acute | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholelithiasis      | < 18 years           | 21       | 2,9        | 0        | 0,0        | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholelithiasis      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 2        | 0,4        | 511                 | 70,9 | 0 | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409737 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE            | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholelithiasis      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0        | 0,0        | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |
| Hepatobiliary disorders    | Cholelithiasis      | >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0        | 0,0        | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |    |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.









Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|---|---------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|--|--|--|
|   |                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409832 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |         |                      |      |    |    |    |
|---|---------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|---------|----------------------|------|----|----|----|
|   |                                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |         |                      |      |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        |    |    |    |                                    |    |    |    |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                           |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|---|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|--|--|
|   |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                            |                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |            |  |              |              |               |   |              |              |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |              |                |                               |               |                      |              |              |
|----------------------------|-----------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------------|--|--------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|------------------------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                            |                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |            | Absolute Risk Difference                           |              |              |               | Relative Risk   |              |              |               | Relative Risk                      |              |              |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level    | n   | %          | n | %                   | n   | %          | n | %                                  | Odds Ratio | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 3 | 0,8                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  |              |              | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  |              |              | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE           | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  |              |              | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 2 | 0,5                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  |              |              | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE           | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Hepatobiliary disorders    |                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 2 | 0,6                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged.               | NE           | NE           | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |
| Hepatobiliary disorders    |                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  |              |              | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE           | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                     | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |   |   |                      |                      |      |               |         |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |  |
|---|---------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|---|---|----------------------|----------------------|------|---------------|---------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----|----|--|
|   |                     | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |   | Absolute Risk Difference  |                      |                      |      | Relative Risk |         |                      |                      | Relative Risk                      |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | >= 15               | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |    |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain           | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE      | -                    | NE                   | NE                                 | NE | NE |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain           | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |    |  |
| Nervous system disorders                        | <= 14               | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |    |  |
| Nervous system disorders                        | >= 15               | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |    |  |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |    |  |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | <= 14               | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                                 |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | >= 15               | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE                                 | NE |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

| Symptom   | Subgroup                              | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |   |   |                      |                      |                      |                      |                      |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |                      |      |       |
|---|---------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|---|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|----------------------|------|-------|
|   |                                       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  | Absolute Risk Difference  |   |                      | Relative Risk        |                      |                      |                      |                      |        | Relative Risk                      |                      |                      |      |                      |      |       |
|   |                                       | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | OR   | 95% CI  | OR  | 95% CI               | OR                   | 95% CI               | OR                   | 95% CI               | OR                   | 95% CI | OR                                 | 95% CI               |                      |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | <= 14                                 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688939 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE  |                      |                      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE                   | -      | NE                                 | Algorithm converged. | NE                   | NE   |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 15                                 | 399      | 54,7 | 2          | 0,5 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | 1,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,18   | 21,64   | 0,002   | Algorithm converged. | -0,006               | 0,011                | 1,95                 | Algorithm converged. | 0,18                 | 21,42  | 0,5850                             | 0,51                 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,63                 |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 15    | 399  | 54,7       | 1   | 0,3                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   |                      |                      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | NE                   | NE   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 15    | 399  | 54,7       | 1   | 0,3                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                   |                      |                      | Algorithm converged. | NE                   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 |                      |                      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 | -                                  | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                  | <= 14    | 331  | 45,3       | 0   | 0,0                 | 332  | 46,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | -                                  | NE                   | NE                   | NE   | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                  | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                 |                      |                      | Algorithm converged. | 0,00                 | NE                   | 0,9999 | >999.99                            |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                          | <= 14    | 331  | 45,3       | 1   | 0,3                 | 332  | 46,0       | 1   | 0,3                                | 1,00   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06  | 16,10   | 0,000                | Algorithm converged. | -0,008               | 0,008                | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06   | 15,97                              | 0,9983               | -                    | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                          | >= 15    | 399  | 54,7       | 0   | 0,0                 | 389  | 54,0       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |             | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |    |   |    |      |                      |                      |    |        |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |         |                      |                      |    |    |
|---|-------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|----|---|----|------|----------------------|----------------------|----|--------|----|------------------------------------|----|----|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|   |             | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |    | Absolute Risk Difference                            |    |      |                      | Relative Risk        |    |        |    | Relative Risk                      |    |    |         |                      |                      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE     | NE | NE                                 | NE | NE | -       | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing    | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |    |      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE     | NE | NE                                 | NE | NE | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Vascular disorders                              |             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE     | NE | NE                                 | NE | NE | -       | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Vascular disorders                              |             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE | 0,9999 |    |                                    |    |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Vascular disorders                              | Hypotension | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE | NE   | NE                   | NE                   | NE | NE     | NE | NE                                 | NE | NE | -       | NE                   | NE                   | NE | NE |
| Vascular disorders                              | Hypotension | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE | 0,9999 |    |                                    |    |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region          |                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |   |              |               |                    |               |                      |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                    |              |                      |                      |    |    |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|---------------|----------------------|----------------|------------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|----------------------|----|----|
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk      |   |              |               |                    | Relative Risk |                      |                |                                    |               |                    |              |                      |                      |    |    |
|                            |                       |                   | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL         | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |                      |    |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE             |                                    |               | -                  | NE           | NE                   | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 5          | 0,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00           | NE                                 | 0,9999        | >999.99            |              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE             |                                    |               | -                  | NE           | NE                   | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00           | NE                                 | 0,9999        | >999.99            |              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE             |                                    |               | -                  | NE           | NE                   | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00           | NE                                 | 0,9999        | >999.99            |              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE             |                                    |               | -                  | NE           | NE                   | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00           | NE                                 | 0,9999        | >999.99            |              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE             |                                    |               | -                  | NE           | NE                   | NE                   | NE |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00           | NE                                 | 0,9999        | >999.99            |              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Hepatobiliary disorders    |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE             |                                    |               | -                  | NE           | NE                   | NE                   | NE |    |
| Hepatobiliary disorders    |                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |               |                    | NE            | Algorithm converged. | NE             | NE                                 | NE            |                    |              | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders    | Bile duct stone       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            |                    | NE  | NE           | NE            |                    | NE            | NE                   | NE             |                                    |               | -                  | NE           | NE                   | NE                   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 3
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Geographic region, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Osetlamivir vs. Baloxavir Marboxil. Rows include categories like Hepatobiliary disorders, Infections and infestations, and Investigations, further subdivided by condition and region.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 3
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. Rows include investigations for Blood potassium increased, Metabolism and nutrition disorders, and Musculoskeletal and connective tissue disorders across different regions like Asia and Rest of the world.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|---|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|--|--|--|
|   |                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                                       |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      |                      |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |                      |       |    |
|---|---------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                                       |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                      |       | Relative Risk                      |        |      |                      |                      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 | 1,0000                             | -      | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | Algorithm converged. | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |                      |        |       |               |                      | Algorithm converged. | 0,00  | NE                                 | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                   | NE    | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                          | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,12 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,016 | 0,016 | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 | 1,0000                             | -      | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |        |               |         |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |
|---|--------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|--------|---------------|---------|----------------------|--------|------------------------------------|----------------------|------|----|----------------------|------|----|----------------------|------|----|----------------------|------|----|----------------------|------|----|
| Disorder  | Treatment    | Region            | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |        | Relative Risk |         |                      |        | Relative Risk                      |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |
|   |              |                   | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | OR         | 95% CI | OR                                 | 95% CI   | OR | 95% CI  | OR                       | 95% CI               | OR   | 95% CI | OR            | 95% CI  | OR                   | 95% CI |                                    |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |                      |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   |      |    |
| Vascular disorders                              |              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   |      |    |
| Vascular disorders                              |              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   | NE   | NE | NE                   |      |    |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                          |       | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      |               |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |    |
|-----------------------------|--------------------------|-------|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
|                             |                          | Level | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk |              |                                    |                               |               |                      |              |              |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term    |       | n        | %     | n          | % | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders           |                          | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Infections and infestations |                          | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Nervous system disorders    |                          | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All   |                                     |     | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |   |   |      |                      |      |    |        |               |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |               |  |  |  |
|---|-------------------------------------|-----|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|---|---|------|----------------------|------|----|--------|---------------|---------|----------------------|------------------------------------|----|--|---------------|--|--|--|
|   |                                     |     | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |   | Absolute Risk Difference  |      |                      |      |    |        | Relative Risk |         |                      |                                    |    |  | Relative Risk |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst                      | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE            | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |  |               |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     |                                     | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE            | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |  |               |  |  |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE            | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |  |               |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE            | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |  |               |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | n/a | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE            | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE |  |               |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                          |        | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |                          |              |              |               |              |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |                      |              |    |
|-----------------------------|--------------------------|--------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|----------------------|--------------|----|
|                             |                          |        | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |              |              | Absolute Risk Difference |              |              | Relative Risk |              |              |                | Relative Risk                      |               |                      |              |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term    | Level  | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz)      | Relative Risk | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders           |                          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  |              |              |                          |              |              | 0,00          |              |              | 0,9999         | -                                  | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Cardiac disorders           |                          | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  |              |              |                          |              |              | 0,00          |              |              | 0,9999         | -                                  | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Infections and infestations |                          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | -                                  | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Infections and infestations |                          | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  |              |              |                          |              |              | 0,00          |              |              | 0,9999         | -                                  | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  |              |              |                          |              |              | 0,00          |              |              | 0,9999         | -                                  | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Nervous system disorders    |                          | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | -                                  | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Nervous system disorders    |                          | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |              |              |                          |              |              | 0,00          |              |              | 0,9999         | >                                  | 999.99        | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE           | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE           | NE           | NE             | -                                  | NE            | NE                   | NE           | NE |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst           | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  |              |              |                          |              |              | 0,00          |              |              | 0,9999         | >                                  | 999.99        | Algorithm converged. | 0,00         | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                                     | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |   |   |                      |                      |      |               |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |  |
|---|-------------------------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|---|---|----------------------|----------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|------|----|--|
|   |                                     | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |   | Absolute Risk Difference  |                      |                      |      | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                      |      |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Male                                | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |  |
|   | Female                              | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | Male     | 329  | 45,1       | 0 | 0                   | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
|   | Acute kidney injury                 | Female   | 401  | 54,9       | 0 | 0                   | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Male                                | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999        | -      | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   |    |  |
|   | Female                              | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Male     | 329  | 45,1       | 0 | 0                   | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *   | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | -       | >999.99              | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
|   | Acute respiratory distress syndrome | Female   | 401  | 54,9       | 0 | 0                   | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE  | NE  | NE                   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE   |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                          |                      | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |               |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |              |              |    |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term    | Level                | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk |              |               |                    |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                    |              |              |    |
|                             |                          |                      | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders           |                          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders           |                          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders           |                          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders           |                          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                |                               |               |                    |              |              |    |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                |                               |               |                    |              |              |    |
| Infections and infestations |                          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                          | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                          | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                |                               |               |                    |              |              |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    |               |              |               |                    |                                    |              |                |                               |               |                    |              |              |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age | Infections and infestations | Staphylococcal infection | >= 65 to <= 74 years | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |      |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|-----------------------------|--------------------------|----------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|------|---|-----|------------------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|     |                             |                          |                      | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |      |   |     | Absolute Risk Difference           |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 155      | 21,2       | 0        | 0          | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|     |                             |                          |                      |          |            |          |            |                     |      |   |     |                                    |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 54       | 7,4        | 0        | 0          | 53                  | 7,4  | 1 | 1,9 | *                                  |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      |          |            |          |            |                     |      |   |     |                                    |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 21       | 2,9        | 0        | 0          | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      |          |            |          |            |                     |      |   |     |                                    |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 500      | 68,5       | 0        | 0          | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 155      | 21,2       | 0        | 0          | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      | 54       | 7,4        | 0        | 0          | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      | 21       | 2,9        | 0        | 0          | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      |          |            |          |            |                     |      |   |     |                                    |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 500      | 68,5       | 0        | 0          | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 155      | 21,2       | 0        | 0          | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      | 54       | 7,4        | 0        | 0          | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      | 21       | 2,9        | 0        | 0          | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      |          |            |          |            |                     |      |   |     |                                    |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 500      | 68,5       | 0        | 0          | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 155      | 21,2       | 0        | 0          | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      | 54       | 7,4        | 0        | 0          | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      | 21       | 2,9        | 0        | 0          | 21                  | 2,9  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      |          |            |          |            |                     |      |   |     |                                    |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 500      | 68,5       | 0        | 0          | 511                 | 70,9 | 1 | 0,2 | *                                  |    |    |    |               |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |                             |                          |                      | 155      | 21,2       | 0        | 0          | 136                 | 18,9 | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
|     |                             |                          |                      | 54       | 7,4        | 0        | 0          | 53                  | 7,4  | 0 | 0,0 | NE                                 | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                     |                      | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |   |    |               |    |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |      |    |        |         |                      |  |  |  |
|---|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|------|----------------------|------------------------------------|----|----|------|----|--------|---------|----------------------|--|--|--|
|   |                                     |                      | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |      |                      | Relative Risk                      |    |    |      |    |        |         |                      |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE | -    | NE | NE     | NE      | NE                   |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                    |    |    | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE | -    | NE | NE     | NE      | NE                   |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. |                                    |    |    | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                          | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |            |  |              |              |               |   |              |              |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |               |                |                               |               |                      |              |              |
|-----------------------------|--------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------------|--|--------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|------------------------------------|--------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                          | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |            | Absolute Risk Difference                           |              |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                                    |              | Relative Risk |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term    | Level    | n   | %          | n | %                   | n   | %          | n | %                                  | Odds Ratio | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Cardiac disorders           |                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE            | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Cardiac disorders           |                          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0                   | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE            | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0                   | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Infections and infestations |                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Infections and infestations |                          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0                   | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Infections and infestations | Septic shock             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE            | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Infections and infestations | Septic shock             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0                   | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE            | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0                   | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Nervous system disorders    |                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Nervous system disorders    |                          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0                   | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE            | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst           | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0                   | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *          | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00         | NE            | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Renal and urinary disorders |                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0                   | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE         |  | NE           | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                                 | NE           | NE            |                |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade 4
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Patient counts (N=730, N=721), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and comparison (Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir, Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil). Rows list various adverse events like renal/urinary disorders, respiratory disorders, and acute respiratory distress syndrome.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region            |                          |                   | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |   |              |               |                    |               |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                    |              |              |                      |      |    |
|------------------------------|--------------------------|-------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|----|
| MedDRA System<br>Organ Class | MedDRA<br>Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    | Relative Risk |              | Relative Risk                      |                               |               |                    |              |              |                      |      |    |
|                              |                          |                   | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |                      |      |    |
| Cardiac disorders            |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged.               | 0,00                          | NE            | 0,9999             | -            | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
|                              |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               |                    |   | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Cardiac disorders            | Cardiac failure          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged.               | 0,00                          | NE            | 0,9999             | -            | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
|                              |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               |                    |   | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Infections and infestations  |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   |    |
|                              |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   |    |
| Infections and infestations  | Septic shock             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged.               | 0,00                          | NE            | 0,9999             | -            | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
|                              |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               |                    |   | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Infections and infestations  | Staphylococcal infection | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               |                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    |               | 0,00         | Algorithm converged.               | 0,00                          | NE            | 0,9999             | -            | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
|                              |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               |                    |   | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Nervous system disorders     |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               |                    | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE                   | NE   |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 01.02.2021

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                     |                   | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir                 |    |    |    |   |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |  |
|---|---------------------|-------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|--|----|----|----|---|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|--|
| Disorder  | Subgroup            | Region            | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio   |    |    |    | Absolute Risk Difference  |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |  |
|   |                     |                   | N        | n    | N          | n | N                   | n    |            |     |  |    |    |    |   |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |  |
| Nervous system disorders                        |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |    | 0,00          |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |  |
|   |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE |  |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |    | 0,00          |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |    | 0,00          |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE | NE  | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE |    |  |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |    |    |    | 0,00          |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |    | 0,00          |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 4  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                                     |                   | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |   |    |    |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |    |
|---|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|---|----|----|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|----|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Rest of the world | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |   |    |    | Relative Risk |      |                      |      | Relative Risk                      |        |    |         |                      |      |    |
|   |                                     |                   |          |      |            |   |                     |      |            |     |                                    |  |  |  |                          |   |    |    |               |      |                      |      |                                    |        |    |         |                      |      |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  |  |  |  |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE  | NE | NE | NE            | NE   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 5 (AEs leading to death)  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                       |       | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |   |               |              |               |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |              |              |
|-----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                       |       | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |   | Relative Risk |              |               |                      |              |              | Relative Risk                      |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | % | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Infections and infestations |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Infections and infestations | Pneumonia             | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             | NE                            | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 5 (AEs leading to death)  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                       |        | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |               |              |              |               |                      |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |              |                      |      |    |
|-----------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|--------------|----------------------|------|----|
|                             |                       |        | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |               |              |              | Relative Risk |                      |              |                | Relative Risk                      |               |              |                      |      |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL             | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr)      | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |      |    |
| Infections and infestations |                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE             | 0,9999                             | -             | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations |                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |               |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE             | 0,9999                             | -             | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE                       | NE            | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE           | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 5 (AEs leading to death)  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                       |                      | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |              |    |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level                | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |                    |              | Absolute Risk Difference |               |                    |              | Relative Risk |               |                    |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                    |              |              |    |
|                             |                       |                      | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Infections and infestations |                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations |                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |    |
|                             |                       |                      |          |      |            |   |                     |      |            |     |                                    |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |    |
| Infections and infestations | Pneumonia             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    | NE           | NE                       | NE            | NE                 | NE           | NE            | NE            | NE                 | NE           | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE           | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |    |
|                             |                       |                      |          |      |            |   |                     |      |            |     |                                    |                    |              |                          |               |                    |              |               |               |                    |              |                                    |                |                               |               |                    |              |              |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 5 (AEs leading to death)  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                             |                       |       | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |              |              |               |               |              |                | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |              |              |    |         |                      |      |    |
|-----------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|----------------|------------------------------------|---------------|--------------|--------------|----|---------|----------------------|------|----|
|                             |                       |       | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |              |              |               | Relative Risk |              |                |                                    | Relative Risk |              |              |    |         |                      |      |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL                                       | 95% Upper CL | Absolute Risk            | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr)      | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |         |                      |      |    |
| Infections and infestations |                       | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | 0,00          |               |              |                | Algorithm converged.               | 0,00          | NE           | 0,9999       | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations |                       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE           | NE           | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |              |              | 0,00          |               |              |                | Algorithm converged.               | 0,00          | NE           | 0,9999       | -  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia             | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE           | NE                       | NE           | NE           | NE            | NE            | NE           | NE             | NE                                 | NE            | NE           | NE           | NE | NE      | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade 5 (AEs leading to death)  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                       |                   | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                             |                       |                   | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |
| MedDRA System               | MedDRA Preferred Term | Level             | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Infections and infestations |                       | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Infections and infestations |                       | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Infections and infestations | Pneumonia             | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                            |                       |       | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |  |  |
|----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|------------------------------------|--------------|--|--|
|                            |                       |       | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              |              |               | Absolute Risk Difference |              |               |              | Relative Risk |                |                               |               | Relative Risk                      |              |  |  |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL |  |  |
| Cardiac disorders          |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 5          | 0,7 | *                                  |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | *                                  |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |
|                            |                       |       |          |       |            |     |                     |       |            |     |                                    |              |              |               |                          |              |               |              |               |                |                               |               |                                    |              |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                           | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |                          |   |        |                      |        |       |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |        |    |      |                      |      |      |
|-----------------------------|---------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--------------------------|---|--------|----------------------|--------|-------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|--------|----|------|----------------------|------|------|
|                             |                           | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  | Absolute Risk Difference |   |        | Relative Risk        |        |       |        | Relative Risk                      |         |                      |        |    |      |                      |      |      |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting                  | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00   | Algorithm converged. | 0,00   | NE    | 0,9999 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     |                           | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone           | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute       | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE |      |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis            | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE |      |                      |      |      |
| Infections and infestations |                           | n/a      | 730 | 100,0      | 5 | 0,7                 | 721 | 100,0      | 5 | 0,7                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28                     | 3,43  | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,008 | 0,99   | Algorithm converged.               | 0,29    | 3,40                 | 0,9843 | NE | 1,01 | Algorithm converged. | 0,29 | 3,48 |
| Infections and infestations | Bronchitis                | n/a      | 730 | 100,0      | 2 | 0,3                 | 721 | 100,0      | 3 | 0,4                                | 0,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,11                     | 3,95  | -0,001 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,005 | 0,66   | Algorithm converged.               | 0,11    | 3,93                 | 0,6466 | NE | 1,52 | Algorithm converged. | 0,25 | 9,06 |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 98.027245039 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE     | Algorithm converged. | NE     | NE    | NE     | NE                                 | NE      | Algorithm converged. | NE     | NE |      |                      |      |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade >= 3
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Patients, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. Rows include Infections and infestations (Pneumonia, Influenza, Septic shock, Staphylococcal infection) and Investigations (Blood potassium increased).

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |  |                          |  |  |  |               |                      |      |    |        |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |    |
|---|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|----------------------|------|----|--------|----|------------------------------------|----------------------|------|----|
|   |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |                      |      |    |        |    | Relative Risk                      |                      |      |    |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders                        |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |  |  | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99                            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                                     | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |                      |        |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |        |         |                      |                      |      |      |
|---|-------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|---------------|----------------------|------------------------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|------|
|   |                                     | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |        | Relative Risk |                      |                                    |      | Relative Risk |        |         |                      |                      |      |      |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction                 | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Renal and urinary disorders                     |                                     | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | n/a      | 730 | 100,0      | 3 | 0,4                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | 1,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25 | 8,90                     | 0,001 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,007         | 1,48                 | Algorithm converged.               | 0,25 | 8,84          | 0,6663 | NE      | 0,67                 | Algorithm converged. | 0,11 | 4,03 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | NE     | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                                       | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |       |                      |        |               |        |                      |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |
|---|---------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|---|-------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|---------|------------------------------------|---------|----------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|
|   |                                       | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference  |       |                      |        | Relative Risk |        |                      |         | Relative Risk                      |         |                      |      |                      |      |       |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | NE                   | >999.99 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                  | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00  | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | NE                   | >999.99 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                          | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 15,82   | 0,000 | Algorithm converged. | -0,004 | 0,004         | 0,99   | Algorithm converged. | 0,06    | 15,76                              | 0,9930  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                              | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE    | Algorithm converged. | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                    |             | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |  |                          |  |   |   |               |  |  |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |      |    |        |    |         |                      |  |      |    |
|--------------------|-------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|--|--------------------------|--|---|---|---------------|--|--|------|------------------------------------|--|------|----|--------|----|---------|----------------------|--|------|----|
|                    |             | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  |  | Absolute Risk Difference |  |   |   | Relative Risk |  |  |      | Relative Risk                      |  |      |    |        |    |         |                      |  |      |    |
| Vascular disorders |             | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.               |  | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. |  | 0,00 | NE |
| Vascular disorders | Hypotension | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.               |  | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. |  | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                        |                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                    |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |    |
|----------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|----------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level  | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                    | Relative Risk        |                                    |                |                               |               |                    |                      |              |    |
|                            |                       |        | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders          |                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Cardiac disorders          |                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 4          | 1,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | >             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | >             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | >             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | >             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         |                     | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |      |                          |        |                      |        |               |      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |        |                      |                      |                      |      |    |
|-----------------------------|---------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|
|                             |                     | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |      | Absolute Risk Difference |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                      |        |      |        |                      |                      |                      |      |    |
| Hepatobiliary disorders     | Male                | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |                      |        |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE   | -      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Hepatobiliary disorders     | Female              | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |        |                      |        |               |      | NE                   | Algorithm converged. | NE                                 | NE     | NE   | -      | NE                   | Algorithm converged. | NE                   | NE   |    |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone     | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone     | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE   | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   |  |      |                          |        | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE   | -      | NE                   | NE                   | NE                   | NE   |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE   | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE   | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | Female   | 401  | 54,9       | 1   | 0,2                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | NE                   | Algorithm converged.               | NE     | NE   | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations |                     | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 2   | 0,7                                | 0,45   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,04                     | -0,004 | Algorithm converged. | -0,015 | 0,007         | 0,46 | Algorithm converged. | 0,04                 | 5,00                               | 0,5204 | -    | 2,19   | Algorithm converged. | 0,20                 | 24,07                |      |    |
| Infections and infestations |                     | Female   | 401  | 54,9       | 4   | 1,0                 | 421  | 58,4       | 3   | 0,7                                | 1,40   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31 | 6,31                     | 0,003  | Algorithm converged. | -0,010 | 0,015         | 1,40 | Algorithm converged. | 0,32                 | 6,22                               | 0,6583 | 0,71 |        | Algorithm converged. | 0,16                 | 3,17                 |      |    |
| Infections and infestations | Bronchitis          | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |        |                      |        |               |      |                      | 0,00                 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE   | 0,9999 | -                    | >999,99              | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis          | Female   | 401  | 54,9       | 2   | 0,5                 | 421  | 58,4       | 2   | 0,5                                | 1,05   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,15 | 7,49                     | 0,000  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,010         | 1,05 | Algorithm converged. | 0,15                 | 7,42                               | 0,9611 | 0,95 |        | Algorithm converged. | 0,13                 | 6,73                 |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                |                           |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |  |                      |        |               |      |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |        |         |      |                      |      |       |    |
|------------------------------------|---------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|--|----------------------|--------|---------------|------|------|----------------------|------------------------------------|-------|--------|---------|------|----------------------|------|-------|----|
|                                    |                           |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |  |                      |        | Relative Risk |      |      |                      | Relative Risk                      |       |        |         |      |                      |      |       |    |
| Infections and infestations        | Pharyngitis streptococcal | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | -      | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |    |
| Infections and infestations        | Pharyngitis streptococcal | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |                      |        |               |      | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE    | NE     | NE      | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE    | NE |
| Infections and infestations        | Pneumonia                 | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64 | 0,000                    |  | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009         | 0,91 |      | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479 | -       | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |    |
| Infections and infestations        | Pneumonia                 | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |                      |        |               |      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Infections and infestations        | Pneumonia influenzal      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | -      | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |    |
| Infections and infestations        | Pneumonia influenzal      | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |                      |        |               |      | NE   | Algorithm converged. | NE                                 | NE    | NE     | NE      |      | Algorithm converged. | NE   | NE    |    |
| Infections and infestations        | Septic shock              | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |                      |        |               |      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Infections and infestations        | Septic shock              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | -      | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |    |
| Infections and infestations        | Staphylococcal infection  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |                      |        |               |      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Infections and infestations        | Staphylococcal infection  | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | -      | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |    |
| Investigations                     |                           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |                      |        |               |      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Investigations                     |                           | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | -      | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |    |
| Investigations                     | Blood potassium increased | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |                          |  |                      |        |               |      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE    | 0,9999 | >999.99 |      | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Investigations                     | Blood potassium increased | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | -      | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |    |
| Metabolism and nutrition disorders |                           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE    | NE                       |  | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE   | NE                   | NE                                 | NE    | -      | NE      | NE   | NE                   | NE   |       |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |    |                          |    |      |                      |               |    |        |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |    |
|---|--------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|----|--------------------------|----|------|----------------------|---------------|----|--------|---------|------------------------------------|------|----|----|
|   |                                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |    | Absolute Risk Difference |    |      |                      | Relative Risk |    |        |         | Relative Risk                      |      |    |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Female                               | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |    |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders                        |                                      | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders                        |                                      | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst                       | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst                       | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 1   | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction                  | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00          | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction                  | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   | NE   | NE | NE                       | NE | NE   | NE                   | NE            | NE | NE     | NE      | NE                                 | NE   | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

|   |                           |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |       |                          |                      |        |       |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |               |    |      |                      |      |       |    |
|---|---------------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------------------------------------|-------|---------------|----|------|----------------------|------|-------|----|
|   |                           |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |       | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                                    |       | Relative Risk |    |      |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | 0,91                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64 | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009 | 0,91          | Algorithm converged. | 0,06                               | 14,51 | 0,9479        | -  | 1,10 | Algorithm converged. | 0,07 | 17,46 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                  | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Wheezing                  | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              |                           | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              |                           | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              | Hypotension               | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              | Hypotension               | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE    | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE    | NE            | NE | NE   | NE                   | NE   | NE    | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                            |                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      |               |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |                      |                    |              |              |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------|--------------|
|                            |                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk |              |                                    |                               |                      |                    |              |              |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level                | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Cardiac disorders          |                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | -                             | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
| Cardiac disorders          |                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
| Cardiac disorders          |                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
| Cardiac disorders          |                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           |              |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | -                                  | NE                            | NE                   | NE                 | NE           |              |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders |                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | -                                  | NE                            | NE                   | NE                 | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 4          | 0,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799525 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | -                                  | NE                            | NE                   | NE                 | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              | *             | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00          | NE           | 0,9999                             | >999.99                       | Algorithm converged. | 0,00               | NE           |              |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE            | NE           | NE                                 | NE                            | NE                   | NE                 | NE           | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade  $\geq$  3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         | (N=730)              |                              |     |      | Oseltamivir (N=721) |            |     |      | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |     |    |    |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|----------------------|------------------------------|-----|------|---------------------|------------|-----|------|------------------------------------|-----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                             | Patients             | with Event                   |     |      | Patients            | with Event |     |      | Odds Ratio                         |     |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestina l disorders | Abdominal pain upper | $\geq$ 75 years              | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Gastrointestina l disorders | Diarrhoea            | $<$ 18 years                 | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |    |
| Gastrointestina l disorders | Diarrhoea            | $\geq$ 18 to $\leq$ 64 years | 500 | 68,5 | 0                   | 0,0        | 511 | 70,9 | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Gastrointestina l disorders | Diarrhoea            | $\geq$ 65 to $\leq$ 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 1                                  | 0,7 | *  |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestina l disorders | Diarrhoea            | $\geq$ 75 years              | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestina l disorders | Nausea               | $<$ 18 years                 | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestina l disorders | Nausea               | $\geq$ 18 to $\leq$ 64 years | 500 | 68,5 | 0                   | 0,0        | 511 | 70,9 | 2                                  | 0,4 | *  |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestina l disorders | Nausea               | $\geq$ 65 to $\leq$ 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestina l disorders | Nausea               | $\geq$ 75 years              | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestina l disorders | Vomiting             | $<$ 18 years                 | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Gastrointestina l disorders | Vomiting             | $\geq$ 18 to $\leq$ 64 years | 500 | 68,5 | 0                   | 0,0        | 511 | 70,9 | 1                                  | 0,2 | *  |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gastrointestina l disorders | Vomiting             | $\geq$ 65 to $\leq$ 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestina l disorders | Vomiting             | $\geq$ 75 years              | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders     |                      | $<$ 18 years                 | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders     |                      | $\geq$ 18 to $\leq$ 64 years | 500 | 68,5 | 2                   | 0,4        | 511 | 70,9 | 0                                  | 0,0 | *  |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Hepatobiliary disorders     |                      | $\geq$ 65 to $\leq$ 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders     |                      | $\geq$ 75 years              | 54  | 7,4  | 0                   | 0,0        | 53  | 7,4  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone      | $<$ 18 years                 | 21  | 2,9  | 0                   | 0,0        | 21  | 2,9  | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone      | $\geq$ 18 to $\leq$ 64 years | 500 | 68,5 | 1                   | 0,2        | 511 | 70,9 | 0                                  | 0,0 | *  |    |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone      | $\geq$ 65 to $\leq$ 74 years | 155 | 21,2 | 0                   | 0,0        | 136 | 18,9 | 0                                  | 0,0 | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |       |        |      |                      |        |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |               |      |        |    |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|-------|--------|------|----------------------|--------|--------|------------------------------------|---------------|------|--------|----|
|                             |                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference  |       |        |      | Relative Risk        |        |        |                                    | Relative Risk |      |        |    |
| Disorder                    | Condition           | Age Group            | N        | %    | n          | %   | N                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | RD    | 95% CI  | RD    | 95% CI | RR   | 95% CI               | RR     | 95% CI | RR                                 | 95% CI        | RR   | 95% CI |    |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       |        | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409737 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |        | NE   | Algorithm converged. | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations |                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations |                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 5          | 1,0 | 511                 | 70,9 | 3          | 0,6 | 1,71                               | 0,41   | 0,004 | 0,004   | 0,015 | 1,70   | 0,41 | 0,0999               | 0,4642 | 0,59   | 0,14                               | 2,44          | 0,14 | 2,44   |    |
| Infections and infestations |                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 0,9999                             | >999.99       | 0,00 | NE     |    |
| Infections and infestations |                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       |        | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 0,9999                             | >999.99       | 0,00 | NE     |    |
| Infections and infestations | Bronchitis          | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE    | NE  | NE    | NE     | NE   | NE                   | NE     | NE     | NE                                 | NE            | NE   | NE     | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis          | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | 1,02                               | 0,14   | 0,000 | 0,000   | 0,008 | 1,02   | 0,14 | 0,9826               | 0,98   | 0,14   | 6,92                               | 0,14          | 6,92 |        |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.





Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                      | (N=730)              |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
|---|--------------------------------------|----------------------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|--|--------------------------|---|--|--|---------------|--|--|------|------------------------------------|------|----|--------|--|---------|----------------------|------|----|--|--|--|--|--|--|
|   |                                      | Patients             |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |  | Absolute Risk Difference |   |  |  | Relative Risk |  |  |      | Relative Risk                      |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |  |  |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999 |  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |  |  |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999 |  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |  |  |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999 |  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                                      | < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                                      | >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  | *                        | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |  |  |               |  |  | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999 |  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                                      | >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |   |  |  |               |  |  |      |                                    |      |    |        |  |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

| Disorder                    | Age Group                                | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |        |               |         |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|-----------------------------|--|----------------------------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|--------|---------------|---------|----------------------|--------|------------------------------------|--|--|--|
|                             |  | Patients                   |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |        | Relative Risk |         |                      |        | Relative Risk                      |  |  |  |
|                             |  | N                          | %    | N          | %   | N                   | %    | N          | %   | OR                                 | 95% CI   | OR | 95% CI  | RD                       | 95% CI               | RD   | 95% CI | RR            | 95% CI  | RR                   | 95% CI |                                    |  |  |  |
| Nervous system disorders    | >= 75 years                              | 54                         | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst < 18 years                | 21                         | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst >= 18 to <= 64 years      | 500                        | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst >= 65 to <= 74 years      | 155                        | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst >= 75 years               | 54                         | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction >= 75 years          | 54                         | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | < 18 years                               | 21                         | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | >= 18 to <= 64 years                     | 500                        | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | >= 65 to <= 74 years                     | 155                        | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | >= 75 years                              | 54                         | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 |  |  |  |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury < 18 years           | 21                         | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                   | NE     | NE                                 |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |
|---|-------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
|   |                                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |
|   |                                     |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      |                                    |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |    |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409832 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 2          | 3,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.2302729454 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |  |  |
|---|---------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|----|--|--|
|   |                                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 | NE |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |    |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |            | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|---|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------------|---|------------|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|---------------|------------------------------------|--|--|--|--|--|---|----|--|----|--|----|--|----|--|----|--|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration | < 18 years           | Patients |      | with Event |     | Patients            | with Event |   | Odds Ratio |                                    |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      |                      |          |      |            |     |                     |            |   |            |                                    |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      |                      | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  | - | NE |  | NE |  | NE |  | NE |  | NE |  |
|   |                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 1 | 1,9        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 1 | 1,9        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9       | 0 | 0,0        | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |
|   |                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0        | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |               |                                    |  |  |  |  |  |   |    |  |    |  |    |  |    |  |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                    |                                  | (N=730)  |            |   |     | Oseltamivir (N=721) |            |   |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |   |   |               |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |               |                      |      |    |        |         |                      |      |    |
|--------------------|----------------------------------|----------|------------|---|-----|---------------------|------------|---|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|---|---------------|----|------------------------------------|----|---------------|----------------------|------|----|--------|---------|----------------------|------|----|
|                    |                                  | Patients | with Event |   |     | Patients            | with Event |   |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |   |   | Relative Risk |    |                                    |    | Relative Risk |                      |      |    |        |         |                      |      |    |
| Vascular disorders | >= 18 to <= 64 years             | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |    |                                    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Vascular disorders | >= 65 to <= 74 years             | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE |   | NE  | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Vascular disorders | >= 75 years                      | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE |   | NE  | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Vascular disorders | Hypotension < 18 years           | 21       | 2,9        | 0 | 0,0 | 21                  | 2,9        | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE |   | NE  | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Vascular disorders | Hypotension >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5       | 0 | 0,0 | 511                 | 70,9       | 1 | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |               |    |                                    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Vascular disorders | Hypotension >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2       | 0 | 0,0 | 136                 | 18,9       | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE |   | NE  | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |
| Vascular disorders | Hypotension >= 75 years          | 54       | 7,4        | 0 | 0,0 | 53                  | 7,4        | 0 | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE |   | NE  | NE            | NE | NE                                 | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                            |                       |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |    |
|----------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
|                            |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |               |                      |              |              |    |
| MedDRA System Organ Class  | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders          |                       | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Cardiac disorders          |                       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Cardiac disorders          | Cardiac failure       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders |                       | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 2          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders |                       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 3          | 0,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper  | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea             | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea                | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Gastrointestinal disorders | Vomiting              | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                     | Composite symptom score at baseline |            |                     |            |            |     |      |    | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |   |       |                      |                      |               |                      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |                      |                      |                      |      |      |
|-----------------------------|---------------------|-------------------------------------|------------|---------------------|------------|------------|-----|------|----|------------------------------------|------|--|------|---|-------|----------------------|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|
|                             |                     | (N=730)                             |            | Oseltamivir (N=721) |            | Odds Ratio |     |      |    |                                    |      | Absolute Risk Difference                           |      |   |       |                      |                      | Relative Risk |                      |                      |      |                                    |        | Relative Risk        |                      |                      |      |      |
|                             |                     | Patients                            | with Event | Patients            | with Event | NE         |     | NE   | NE | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   |                      |                      |      |      |
| Gastrointestina l disorders | Vomiting            | >= 15                               | 399        | 54,7                | 0          | 0,0        | 389 | 54,0 | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   | NE                   |      |      |
| Hepatobiliary disorders     |                     | <= 14                               | 331        | 45,3                | 2          | 0,6        | 332 | 46,0 | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE                   | NE   | -                                  | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |      |      |
| Hepatobiliary disorders     |                     | >= 15                               | 399        | 54,7                | 0          | 0,0        | 389 | 54,0 | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone     | <= 14                               | 331        | 45,3                | 1          | 0,3        | 332 | 46,0 | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE                   | NE   | -                                  | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone     | >= 15                               | 399        | 54,7                | 0          | 0,0        | 389 | 54,0 | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | <= 14                               | 331        | 45,3                | 1          | 0,3        | 332 | 46,0 | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |       | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE                   | NE   | -                                  | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | >= 15                               | 399        | 54,7                | 0          | 0,0        | 389 | 54,0 | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   |                      |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | <= 14                               | 331        | 45,3                | 2          | 0,6        | 332 | 46,0 | 0  | 0,0                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |       | NE                   | Algorithm converged. | NE            | NE                   | NE                   | NE   | -                                  | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE                   |      |      |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | >= 15                               | 399        | 54,7                | 0          | 0,0        | 389 | 54,0 | 0  | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE  | NE    | NE                   | NE                   | NE            | NE                   | NE                   | NE   | NE                                 | NE     | NE                   | NE                   |                      |      |      |
| infections and infestations |                     | <= 14                               | 331        | 45,3                | 2          | 0,6        | 332 | 46,0 | 2  | 0,6                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 7,16  | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012               | 0,012         | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,08                               | 0,9976 | -                    | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,04 |
| infections and infestations |                     | >= 15                               | 399        | 54,7                | 3          | 0,8        | 389 | 54,0 | 3  | 0,8                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,20 | 4,86  | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012               | 0,012         | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,20 | 4,80                               | 0,9751 | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,21                 | 5,05 |      |
| infections and infestations | Bronchitis          | <= 14                               | 331        | 45,3                | 0          | 0,0        | 332 | 46,0 | 1  | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. | *    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |       | 0,00                 |                      |               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999                             | -      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |      |
| infections and infestations | Bronchitis          | >= 15                               | 399        | 54,7                | 2          | 0,5        | 389 | 54,0 | 2  | 0,5                                | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14 | 6,95  | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010               | 0,010         | 0,97                 | Algorithm converged. | 0,14 | 6,89                               | 0,9797 | 1,03                 | Algorithm converged. | 0,15                 | 7,25 |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                           | (N=730)  |       |            |       | Oseltamivir (N=721) |       |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |        |                          |                      |        |        |               |                      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |      |                      |      |       |
|-----------------------------|---------------------------|----------|-------|------------|-------|---------------------|-------|------------|-------|------------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|------|--------|------------------------------------|--------|------|----------------------|------|-------|
|                             |                           | Patients |       | with Event |       | Patients            |       | with Event |       | Odds Ratio                         |        |  |        | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk |                      |      |        | Relative Risk                      |        |      |                      |      |       |
| System Organ Class          | Adverse Event             | <= 14    | >= 15 | <= 14      | >= 15 | <= 14               | >= 15 | <= 14      | >= 15 | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI | OR                       | 95% CI               | OR     | 95% CI | OR            | 95% CI               | OR   | 95% CI | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI               |      |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | <= 14    | 331   | 45,3       | 1     | 0,3                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   |      |       |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | <= 14    | 331   | 45,3       | 1     | 0,3                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | 1,00   | 0,06   | 16,10  | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008  | 1,00          | Algorithm converged. | 0,06 | 15,97  | 0,9983                             | -      | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal      | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal      | >= 15    | 399   | 54,7       | 1     | 0,3                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Septic shock              | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Septic shock              | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection  | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection  | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Investigations              |                           | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Investigations              |                           | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Investigations              | Blood potassium increased | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |
| Investigations              | Blood potassium increased | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | NE     | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE            | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE     | NE   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
MODEL: Unstratified analysis  
STUDY: CV40818  
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |  |                          |  |    |   |               |  |  |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |    |        |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|--|--------------------------|--|----|---|---------------|--|--|----|------------------------------------|----------------------|------|----|--------|---------|----------------------|------|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|   |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |  | Absolute Risk Difference |  |    |   | Relative Risk |  |  |    | Relative Risk                      |                      |      |    |        |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |                                      |          |     |            |   |                     |     |            |   |                                    |    |  |  |                          |  |    |   |               |  |  |    |                                    |                      |      |    |        |         |                      |      |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE |   |               |  |  | NE |                                    |                      |      |    |        |         | NE                   |      |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                      | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  |  |    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE |   |               |  |  | NE |                                    |                      |      |    |        |         |                      | NE   |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  |  |    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE |   |               |  |  | NE |                                    |                      |      |    |        |         |                      | NE   |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  |  |    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE |   |               |  |  | NE |                                    |                      |      |    |        |         |                      | NE   |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Back pain                            | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  |  |    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                                      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |               |  |  |    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        |                                      | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  |  |    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE |   |               |  |  | NE |                                    |                      |      |    |        |         |                      | NE   |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |  |  |    | 0,00                               | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                                       | (N=730)  |       |            |       | Oseltamivir (N=721) |       |            |       | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |        |  |   |                          |                      |        |        |                      |                      |      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |      |       |
|---|---------------------------------------|----------|-------|------------|-------|---------------------|-------|------------|-------|------------------------------------|--------|--|---|--------------------------|----------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|--------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
|   |                                       | Patients |       | with Event |       | Patients            |       | with Event |       | Odds Ratio                         |        |  |   | Absolute Risk Difference |                      |        |        | Relative Risk        |                      |      |        | Relative Risk                      |         |                      |                      |      |       |
| System Organ Class                              | Adverse Event                         | <= 14    | >= 15 | <= 14      | >= 15 | <= 14               | >= 15 | <= 14      | >= 15 | OR                                 | 95% CI | OR   | 95% CI  | OR                       | 95% CI               | OR     | 95% CI | OR                   | 95% CI               | OR   | 95% CI | OR                                 | 95% CI  |                      |                      |      |       |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction                   | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     |                      |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|   | Cerebral infarction                   | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Renal and urinary disorders                     |                                       | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     |                      |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|   |                                       | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     |                      |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >                                  | 999.99  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                   | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     |                      |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|   | Acute kidney injury                   | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     |                      |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | >                                  | 999.99  | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                       | <= 14    | 331   | 45,3       | 1     | 0,3                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | 1,00   | 0,06   | 16,10   | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008  | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,97  | 0,9983                             | -       | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |
|   |                                       | >= 15    | 399   | 54,7       | 2     | 0,5                 | 389   | 54,0       | 1     | 0,3                                | 1,95   | 0,18   | 21,64   | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,006 | 0,011  | 1,95                 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,42  | 0,5850                             |         | 0,51                 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,63  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 1     | 0,3                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00                     |                      |        |        | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | -                                  | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |       |
|   | Acute respiratory distress syndrome   | >= 15    | 399   | 54,7       | 0     | 0,0                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | <= 14    | 331   | 45,3       | 0     | 0,0                 | 332   | 46,0       | 0     | 0,0                                | NE     | NE   | NE  | NE                       | NE                   | NE     | NE     | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |
|   | Chronic obstructive pulmonary disease | >= 15    | 399   | 54,7       | 1     | 0,3                 | 389   | 54,0       | 0     | 0,0                                | *      | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       |                      |        | NE     | Algorithm converged. | NE                   | NE   | NE     | NE                                 | NE      | NE                   | NE                   | NE   |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region            |                          |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |                    |                          |              |               |   |              |              |               |                    |               | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |              |                      |      |    |
|------------------------------|--------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|------|----|
| MedDRA System<br>Organ Class | MedDRA<br>Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |                    | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                    | Relative Risk |                                    |                |                               |               |                    |              |                      |      |    |
|                              |                          |                   | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |      |    |
| Cardiac disorders            |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  |                    |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00           | NE                            | 0,9999        | -                  | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Cardiac disorders            |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            |                    |               |                                    |                |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE   |    |
| Cardiac disorders            | Cardiac failure          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  |                    |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00           | NE                            | 0,9999        | -                  | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Cardiac disorders            | Cardiac failure          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            |                    |               |                                    |                |                               |               | NE                 | NE           | NE                   | NE   |    |
| Gastrointestinal disorders   |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            |                    |               |                                    |                |                               |               | -                  | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Gastrointestinal disorders   |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 5          | 0,9 | *                                  |                    |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00           | NE                            | 0,9999        | >                  | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders   | Abdominal pain upper     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            |                    |               |                                    |                |                               |               | -                  | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Gastrointestinal disorders   | Abdominal pain upper     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |                    |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |              |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00           | NE                            | 0,9999        | >                  | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders   | Diarrhoea                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            |                    |               |                                    |                |                               |               | -                  | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Gastrointestinal disorders   | Diarrhoea                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  |                    |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |              |              |               |                    | 0,00          | Algorithm converged.               | 0,00           | NE                            | 0,9999        | >                  | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders   | Nausea                   | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |                    |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            |                    |               |                                    |                |                               |               | -                  | NE           | NE                   | NE   | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |         |                      |                      |      |    |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------------------------------------|------|---------------|---------|----------------------|----------------------|------|----|
| Gastrointestinal disorders  | Nausea              | Rest of the world | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |                      |        |       | Relative Risk |                      |                                    |      | Relative Risk |         |                      |                      |      |    |
|                             |                     |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |      |      |                          |                      |        |       |               |                      |                                    |      |               |         |                      |                      |      |    |
| Gastrointestinal disorders  | Nausea              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Gastrointestinal disorders  | Vomiting            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Hepatobiliary disorders     |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE     | NE    | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | NE                   | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE   | NE            | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |
| Infections and infestations |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |      |                          |                      |        |       | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE   | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |
| Infections and infestations |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 5          | 0,9 | 553                 | 76,7 | 4          | 0,7 | 1,23                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,33 | 4,61 | 0,002                    | Algorithm converged. | -0,009 | 0,012 | 1,23          | Algorithm converged. | 0,33                               | 4,56 | 0,7567        | 0,81    | Algorithm converged. | 0,22                 | 3,01 |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                           |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|                             |                           |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |  | Relative Risk |  |  |  | Relative Risk                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Bronchitis                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 3          | 0,5 | 0,65                               |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pharyngitis streptococcal | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | 0,98                               |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Septic shock              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Septic shock              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Investigations              |                           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |                          |  |  |  |               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                                      |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |        |               |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |  |  |  |
|---|--------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|--------|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|--------|---------------|---------|------------------------------------|------|---------------|--|--|--|
| Investigations                                  | Adverse Event                        | Rest of the world | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |        | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |        | Relative Risk |         |                                    |      | Relative Risk |  |  |  |
|   |                                      |                   | N        | %    | N          | %   | N                   | %    | OR         | 95% CI | OR                                 | 95% CI   | AR | 95% CI  | RR                       | 95% CI               | RR   | 95% CI |               |         |                                    |      |               |  |  |  |
| Investigations                                  |                                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE            |  |  |  |
| Investigations                                  | Blood potassium increased            | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            |  |  |  |
| Investigations                                  | Blood potassium increased            | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE            |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              |                                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE            |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders              | Diabetes mellitus inadequate control | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2    | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE            |  |  |  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders |                                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0    | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE     | NE            | NE      | NE                                 | NE   | NE            |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |      |                          |      |                      |        |               |        |                      |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |      |                      |      |       |
|---|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|------|--------------------------|------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|---------|------------------------------------|--------|----|------|----------------------|------|-------|
|   |                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      |      | Absolute Risk Difference |      |                      |        | Relative Risk |        |                      |         | Relative Risk                      |        |    |      |                      |      |       |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | 0,00 | 0,00                     | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | -                    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |       |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE   | NE                       | NE   | NE                   | NE     | NE            | NE     | NE                   | NE      | NE                                 | NE     | NE | NE   |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | 0,00 | 0,00                     | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | -                    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | 0,00 | 0,00                     | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >                    | 999.99  | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | 0,00 | 0,00                     | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | -                    | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | 0,00 | 0,00 | 0,00                     | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE            | 0,9999 | >                    | 999.99  | Algorithm converged.               | 0,00   | NE |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | 0,50                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,53 | -0,006                   | 0,50 | Algorithm converged. | -0,026 | 0,014         | 0,50   | Algorithm converged. | 0,05    | 5,46                               | 0,5699 | -  | 2,00 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,85 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                                       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |                          |    |    |   |               |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |      |        |           |                      |                      |      |    |    |
|---|---------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|--------------------------|----|----|---|---------------|----|----|------------------------------------|----------------------|----------------------|------|--------|-----------|----------------------|----------------------|------|----|----|
|   |                                       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    | Absolute Risk Difference |    |    |   | Relative Risk |    |    |                                    | Relative Risk        |                      |      |        |           |                      |                      |      |    |    |
|   |                                       |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |                          |    |    |   |               |    |    |                                    |                      |                      |      |        |           |                      |                      |      |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rest of the world                     | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 28.866762035 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |    |    |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE        | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00          |    |    |                                    |                      | Algorithm converged. | 0,00 | NE     | 0,9999    | - >999.99            | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome   | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE |   | NE            | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE        | NE                   | NE                   | NE   |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE |   | NE            | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE        | NE                   | NE                   | NE   |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Chronic obstructive pulmonary disease | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE        | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE |   | NE            | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE        | NE                   | NE                   | NE   |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Dyspnoea                              | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |    |    |                                    | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE     | NE        | NE                   | Algorithm converged. | NE   | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00          |    |    |                                    | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   | 0,9999 | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE   |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease             | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE                       | NE | NE |   | NE            | NE | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE   | NE     | NE        | NE                   | NE                   | NE   |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B
ENDPOINT: AEs Grade >= 3
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: CV40818
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Geographic region, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Osetlamivir vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Pneumonia aspiration, Asia, Rest of the world, Pneumothorax, Wheezing, and Vascular disorders.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                       |       | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |                      |   |              |               |                      |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |                      |              |    |
|-----------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
|                             |                       |       | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |                      |   |              | Relative Risk |                      |                      |              | Relative Risk                      |                               |               |                      |                      |              |    |
| MedDRA System Organ Class   | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders           |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        | NE            | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Cardiac disorders           | Cardiac failure       | n/a   | 730      | 100,0 | 0          | 0,0 | 721                 | 100,0 | 1          | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999                        | NE            | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Hepatobiliary disorders     |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Bile duct stone       | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute   | n/a   | 730      | 100,0 | 1          | 0,1 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis        | n/a   | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | *                    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Infections and infestations |                       | n/a   | 730      | 100,0 | 2          | 0,3 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,14         | 7,03         | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,005  | 0,005        | 0,99          | Algorithm converged. | 0,14                 | 6,99         | 0,9901                             | NE                            | 1,01          | Algorithm converged. | 0,14                 | 7,17         |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                             |                          | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |   |   |      |                      |      |               |        |    |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |         |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|--------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|---|---|------|----------------------|------|---------------|--------|----|---------|------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             |                          | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  |   | Absolute Risk Difference  |      |                      |      | Relative Risk |        |    |         | Relative Risk                      |         |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia                | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal     | n/a      | 730 | 100,0      | 1 | 0,1                 | 721 | 100,0      | 0 | 0,0                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 94.963893632 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE | NE      | NE                                 | NE      | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Vulval abscess           | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | NE                                 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|                                    |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |   |  |   |   |      |                      |      |               |        |    |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |  |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|---|--|---|---|------|----------------------|------|---------------|--------|----|---------|------------------------------------|------|----|--|
|                                    |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |   |  |   | Absolute Risk Difference  |      |                      |      | Relative Risk |        |    |         | Relative Risk                      |      |    |  |
| Investigations                     |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 2 | 0,3                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 56.538987755 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal         | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | n/a      | 730 | 100,0      | 0 | 0,0                 | 721 | 100,0      | 1 | 0,1                                | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 96.306763139 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                     | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |     |       |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |               |        |                      |        |               |      |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |    |         |                      |      |       |
|---|---------------------|----------|------------|----------|------------|---------------------|-----|-------|---|------------------------------------|------|--|------|---------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|
|   |                     | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |     |       |   | Absolute Risk Difference           |      |  |      | Relative Risk |        |                      |        | Relative Risk |      |                      |      |                                    |        |    |         |                      |      |       |
| Nervous system disorders                        |                     | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 2 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Nervous system disorders                        | Arachnoid cyst      | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Nervous system disorders                        | Cerebral infarction | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Renal and urinary disorders                     |                     | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury | n/a      | 730        | 100,0    | 0          | 0,0                 | 721 | 100,0 | 1 | 0,1                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |                      |        |               | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                     | n/a      | 730        | 100,0    | 1          | 0,1                 | 721 | 100,0 | 2 | 0,3                                | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04 | 5,45          | -0,001 | Algorithm converged. | -0,006 | 0,003         | 0,49 | Algorithm converged. | 0,04 | 5,43                               | 0,5642 | NE | 2,02    | Algorithm converged. | 0,18 | 22,28 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

|   |                                     |     | (N=730)  |            |          |            | Oseltamivir (N=721) |       |                          |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |               |       |       |                      |               |                      |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |       |         |                      |      |                      |      |       |
|---|-------------------------------------|-----|----------|------------|----------|------------|---------------------|-------|--------------------------|-----|------------------------------------|--|---------------|-------|-------|----------------------|---------------|----------------------|------|----------------------|------------------------------------|-------|---------|----------------------|------|----------------------|------|-------|
|   |                                     |     | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio          |       | Absolute Risk Difference |     |                                    |  | Relative Risk |       |       |                      | Relative Risk |                      |      |                      |                                    |       |         |                      |      |                      |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | n/a | 730      | 100,0      | 0        | 0,0        | 721                 | 100,0 | 1                        | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |       |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999                             | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease           | n/a | 730      | 100,0      | 0        | 0,0        | 721                 | 100,0 | 1                        | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |       |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999                             | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                | n/a | 730      | 100,0      | 0        | 0,0        | 721                 | 100,0 | 1                        | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |       |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999                             | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                        | n/a | 730      | 100,0      | 1        | 0,1        | 721                 | 100,0 | 1                        | 0,1 | 0,99                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06          | 15,82 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,004        | 0,004                | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,76 | 0,9930  | NE                   | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,16 |
| Vascular disorders                              |                                     | n/a | 730      | 100,0      | 0        | 0,0        | 721                 | 100,0 | 1                        | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |       |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999                             | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |
| Vascular disorders                              | Hypotension                         | n/a | 730      | 100,0      | 0        | 0,0        | 721                 | 100,0 | 1                        | 0,1 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |               |       |       |                      | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   | 0,9999                             | NE    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                   |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se\_soc.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDI70140/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_se\_soc\_sq\_SSAE\_SEAB.xls  
 20JUN2020 15:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                           |                       |        | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                      |              |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                               |               |                      |                      |              |    |
|---------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
|                           |                       |        | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   |              |              | Relative Risk |                      |              |              |                                    |                               | Relative Risk |                      |                      |              |    |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level  | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald)                     | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders         |                       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Cardiac disorders         |                       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999                             | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |    |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | Female | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   |                       | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   |                       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Cholecystitis acute   | Male   | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE                                 | -                             | NE            | NE                   | NE                   | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Cholecystitis acute   | Female | 401      | 54,9 | 1          | 0,2 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Cholelithiasis        | Male   | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE                                 | NE                            | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                         | (N=730)                  |        |     |      |   |            |     |      |   |     | Oseltamivir (N=721) |  |      |       |       |            |    |    |   |        | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |    |    |    |                          |    |    |    |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |                      |         |               |                      |                      |    |    |
|-----------------------------|--------------------------|--------|-----|------|---|------------|-----|------|---|-----|---------------------|--|------|-------|-------|------------|----|----|---|--------|------------------------------------|------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|------|------------------------------------|------|----|----------------------|---------|---------------|----------------------|----------------------|----|----|
|                             | Patients                 |        |     |      |   | with Event |     |      |   |     | Patients            |  |      |       |       | with Event |    |    |   |        | Odds Ratio                         |      |    |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    |      | Relative Risk                      |      |    |                      |         | Relative Risk |                      |                      |    |    |
|                             |                          |        |     |      |   |            |     |      |   |     |                     |  |      |       |       |            |    |    |   |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    |      |                                    |      |    |                      |         |               |                      |                      |    |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis           | Female | 401 | 54,9 | 1 | 0,2        | 421 | 58,4 | 0 | 0,0 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |            |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    | NE   | Algorithm converged.               | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE | NE |
| Infections and infestations |                          | Male   | 329 | 45,1 | 1 | 0,3        | 300 | 41,6 | 1 | 0,3 | 0,91                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64 | 0,000 |            |    |    | Algorithm converged.  | -0,009 | 0,009                              | 0,91 |    |    |    |                          |    |    |    |      |                                    |      |    | Algorithm converged. | 0,07    | 17,46         |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations |                          | Female | 401 | 54,9 | 1 | 0,2        | 421 | 58,4 | 1 | 0,2 | 1,05                | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,07 | 16,84 | 0,000 |            |    |    | Algorithm converged.  | -0,007 | 0,007                              | 1,05 |    |    |    |                          |    |    |    |      |                                    |      |    | Algorithm converged. | 0,06    | 15,18         |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia                | Male   | 329 | 45,1 | 1 | 0,3        | 300 | 41,6 | 0 | 0,0 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |            |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 44.153122458 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    | NE   | Algorithm converged.               | NE   | NE | NE                   | NE      | -             | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Pneumonia                | Female | 401 | 54,9 | 0 | 0,0        | 421 | 58,4 | 0 | 0,0 | NE                  |  | NE   | NE    | NE    | NE         | NE | NE | NE  | NE     | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE   | NE                                 | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal     | Male   | 329 | 45,1 | 0 | 0,0        | 300 | 41,6 | 0 | 0,0 | NE                  |  | NE   | NE    | NE    | NE         | NE | NE | NE  | NE     | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE   | NE                                 | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal     | Female | 401 | 54,9 | 1 | 0,2        | 421 | 58,4 | 0 | 0,0 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |            |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    | NE   | Algorithm converged.               | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            | Algorithm converged. | NE                   | NE | NE |
| Infections and infestations | Septic shock             | Male   | 329 | 45,1 | 0 | 0,0        | 300 | 41,6 | 1 | 0,3 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |            |    |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999               | -       | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Septic shock             | Female | 401 | 54,9 | 0 | 0,0        | 421 | 58,4 | 0 | 0,0 | NE                  |  | NE   | NE    | NE    | NE         | NE | NE | NE  | NE     | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE   | NE                                 | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | Male   | 329 | 45,1 | 0 | 0,0        | 300 | 41,6 | 1 | 0,3 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |            |    |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999               | -       | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | Female | 401 | 54,9 | 0 | 0,0        | 421 | 58,4 | 0 | 0,0 | NE                  |  | NE   | NE    | NE    | NE         | NE | NE | NE  | NE     | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE   | NE                                 | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Vulval abscess           | Male   | 329 | 45,1 | 0 | 0,0        | 300 | 41,6 | 0 | 0,0 | NE                  |  | NE   | NE    | NE    | NE         | NE | NE | NE  | NE     | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE   | NE                                 | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            |                      |                      |    |    |
| Infections and infestations | Vulval abscess           | Female | 401 | 54,9 | 0 | 0,0        | 421 | 58,4 | 1 | 0,2 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |            |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999               | >999.99 |               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Investigations              |                          | Male   | 329 | 45,1 | 0 | 0,0        | 300 | 41,6 | 0 | 0,0 | NE                  |  | NE   | NE    | NE    | NE         | NE | NE | NE  | NE     | NE                                 | NE   | NE | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE   | NE                                 | NE   | NE | NE                   | NE      | NE            | NE                   |                      |    |    |
| Investigations              |                          | Female | 401 | 54,9 | 0 | 0,0        | 421 | 58,4 | 2 | 0,5 | *                   | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |            |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |                                    |      |    |    |    |                          |    |    |    | 0,00 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE | 0,9999               | >999.99 |               | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex                                |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |    |                          |    |    |    |               |    |      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |        |         |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |  |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|------|----------------------|------------------------------------|----|--------|---------|----------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                                    |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |      |                      | Relative Risk                      |    |        |         |                      |      |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal         | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal         | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders           |                                      | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders           |                                      | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders           | Arachnoid cyst                       | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Nervous system disorders           | Arachnoid cyst                       | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 1 | 0,2                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders           | Cerebral infarction                  | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    |    |    |               |    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |    |    |  |
| Nervous system disorders           | Cerebral infarction                  | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE | NE   | NE                   | NE                                 | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |                                     | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
|---|-------------------------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------|---------------|----------------------|------------------------------------|------|---------------|--------|----|----|------|----------------------|----------------------|-------|-------|
|   |                                     | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |      | Absolute Risk Difference |                      |                      |        | Relative Risk |                      |                                    |      | Relative Risk |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Renal and urinary disorders                     | Male                                | 329      | 45,1 | 0          | 0,0 | 300                 | 41,6 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Renal and urinary disorders                     | Female                              | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE   | NE                   |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE   | NE                   |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Male                                | 329      | 45,1 | 1          | 0,3 | 300                 | 41,6 | 2          | 0,7 | 0,45                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,04   | 5,04 | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,015               | 0,007  | 0,46          | Algorithm converged. | 0,04                               | 5,00 | 0,5204        |        |    |    | 2,19 | Algorithm converged. | 0,20                 | 24,07 |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Female                              | 401      | 54,9 | 0          | 0,0 | 421                 | 58,4 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE   | NE   | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE   | NE                   |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE   | NE                   |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease           | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease           | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE   | NE                   |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                | Male     | 329  | 45,1       | 0   | 0,0                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                | Female   | 401  | 54,9       | 0   | 0,0                 | 421  | 58,4       | 0   | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE                   | NE                   | NE     | NE            | NE                   | NE                                 | NE   | NE            | NE     | NE | NE | NE   | NE                   |                      |       |       |
|   |                                     |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |  |      |                          |                      |                      |        |               |                      |                                    |      |               |        |    |    |      |                      |                      |       |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax                        | Male     | 329  | 45,1       | 1   | 0,3                 | 300  | 41,6       | 1   | 0,3                                | 0,91   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 14,64                    | 0,000                | Algorithm converged. | -0,009 | 0,009         | 0,91                 | Algorithm converged.               | 0,06 | 14,51         | 0,9479 |    |    |      | 1,10                 | Algorithm converged. | 0,07  | 17,46 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex   |              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |  |                          |  |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|---|--------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|--|--------------------------|--|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|   |              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |  | Absolute Risk Difference |  |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Vascular disorders                              |              | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Vascular disorders                              |              | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | Male     | 329 | 45,1       | 0 | 0,0                 | 300 | 41,6       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |                          |  |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | Female   | 401 | 54,9       | 0 | 0,0                 | 421 | 58,4       | 0 | 0,0                                | NE |  |  |                          |  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                           |                       |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |                    |   |              |               |                    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                      |                               |               |                    |              |                      |      |    |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|------|----|
|                           |                       |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |                    | Relative Risk   |              |               |                    | Relative Risk                      |              |                      |                               |               |                    |              |                      |      |    |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level                | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald)       | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL         |      |    |
| Cardiac disorders         |                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Cardiac disorders         |                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Cardiac disorders         |                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Cardiac disorders         |                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    |                                    | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00                          | NE            | 0,9999             | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    |                                    | 0,00         | Algorithm converged. | 0,00                          | NE            | 0,9999             | >999.99      | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Hepatobiliary disorders   |                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Hepatobiliary disorders   |                       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409737 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |               |                    |                                    | NE           | Algorithm converged. | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE                   | NE   | NE |
| Hepatobiliary disorders   |                       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Hepatobiliary disorders   |                       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | *                  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |               |                    |                                    | NE           | Algorithm converged. | NE                            | NE            | NE                 | NE           | NE                   | NE   |    |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   |                               | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |
| Hepatobiliary disorders   | Cholecystitis acute   | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE                 | NE  | NE           | NE            | NE                 | NE                                 | NE           | NE                   | -                             | NE            | NE                 | NE           | NE                   |      |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                      |                      | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |   |                          |                      |       |        |                      |         |                      |        | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |      |        |    |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|---|--------------------------|----------------------|-------|--------|----------------------|---------|----------------------|--------|------------------------------------|----------------------|------|--------|----|
|                             |                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       |   | Absolute Risk Difference |                      |       |        | Relative Risk        |         |                      |        | Relative Risk                      |                      |      |        |    |
| System Organ Class          | Adverse Event        | Age Group            | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | OR                                 | 95% CI   | OR    | 95% CI  | OR                       | 95% CI               | OR    | 95% CI | OR                   | 95% CI  | OR                   | 95% CI | OR                                 | 95% CI               | OR   | 95% CI |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     | NE |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholecystitis acute  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis       | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 27.985409737 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis       | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Hepatobiliary disorders     | Cholelithiasis       | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations |                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations |                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 2          | 0,4 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | 2,05                               | 0,19   | 22,66 | 0,002   | Algorithm converged.     | -0,005               | 0,009 | 2,04   | Algorithm converged. | 0,19    | 22,47                | 0,5589 | 0,49                               | Algorithm converged. | 0,04 | 5,38   |    |
| Infections and infestations |                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations |                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999               | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00   | NE                                 | NE                   | NE   |        |    |
| Infections and infestations | Pneumonia            | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations | Pneumonia            | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations | Pneumonia            | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations | Pneumonia            | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 1          | 0,2 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *     | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE  | NE                       | NE                   | NE    | NE     | NE                   | NE      | NE                   | NE     | NE                                 | NE                   | NE   | NE     |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                         |                               |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir                 |    |    |   |    |    |               |    |    |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |         |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|--|----|----|---|----|----|---------------|----|----|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|---------|----|----|----|----------------------|----|----|----|----|----|----|
|                             |                               |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio   |    |    | Absolute Risk Difference  |    |    | Relative Risk |    |    |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |         |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Septic shock                  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Septic shock                  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Septic shock                  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Septic shock                  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *  |    |    |   |    |    |               |    |    |    |    |    |                                    |    |    |    |         |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
|                             |                               |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    | 0,00          |    |    |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *  |    |    |   |    |    |               |    |    |    |    |    |                                    |    |    |    |         |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
|                             |                               |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |    |    | 0,00          |    |    |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Vulval abscess                | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Infections and infestations | Vulval abscess                | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *  |    |    |   |    |    |               |    |    |    |    |    |                                    |    |    |    |         |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
| Infections and infestations | Vulval abscess                | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Vulval abscess                | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
|                             |                               |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |    | 0,00          |    |    |    |    |    | Algorithm converged.               |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |    |    |    |    |    |    |
| Investigations              |                               | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations              |                               | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 2          | 0,4 | *  |    |    |   |    |    |               |    |    |    |    |    |                                    |    |    |    |         |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
| Investigations              |                               | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations              |                               | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations              | Liver function test abnormal  | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Investigations              | Liver function test abnormal  | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *  |    |    |   |    |    |               |    |    |    |    |    |                                    |    |    |    |         |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |
| Investigations              | Liver function test abnormal  | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations              | Liver function test abnormal  | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations              | Liver function test increased | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE   | NE | NE | NE  | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age                                |                                      |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|--|--|--|
|                                    |                                      |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders           |                                      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders           |                                      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders           |                                      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders           |                                      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Nervous system disorders           | Arachnoid cyst                       | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                             |                     |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |         |                      |      |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|------|----|------------------------------------|----|---------|----------------------|------|----|----|----|----|----|
|                             |                     |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |    | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |                      |      |    | Relative Risk                      |    |         |                      |      |    |    |    |    |    |
|                             |                     |                      |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |    |    |                          |    |    |    |               |                      |      |    |                                    |    |         |                      |      |    |    |    |    |    |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |    |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |    |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -  | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE |    |    |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders |                     | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -  | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |                     | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | -  | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE | NE                       | NE | NE | NE | NE            | NE                   | NE   | NE | NE                                 | NE | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Acute kidney injury | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |    |                          |    |    |    | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999                             |    | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |    |    |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |    |   |      |                      |      |               |        |         |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---|--|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|----|---|------|----------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|   | Patients   |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |    | Absolute Risk Difference  |      |                      |      | Relative Risk |        |         |                      | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | < 18 years   | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 18 to <= 64 years                                     | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 65 to <= 74 years                                     | 155 | 21,2       | 1 | 0,6                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 75 years  | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 2 | 3,8                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 6.2302729454 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome < 18 years           | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome >= 18 to <= 64 years | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome >= 65 to <= 74 years | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome >= 75 years          | 54  | 7,4        | 0 | 0,0                 | 53  | 7,4        | 1 | 1,9                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE            | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease < 18 years                     | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                 | 21  | 2,9        | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease >= 18 to <= 64 years           | 500 | 68,5       | 0 | 0,0                 | 511 | 70,9       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease >= 65 to <= 74 years           | 155 | 21,2       | 0 | 0,0                 | 136 | 18,9       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE  | NE   | NE                   | NE   | NE            | NE     | NE      | NE                   | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age   |                           |                      | N=730    |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |         |                      |      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |  |  |
|---|---------------------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|------------------------------------|--|--|--|
|   |                           |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |         |                      |      | Relative Risk                      |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration      | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 1          | 0,6 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | NE                       | Algorithm converged. | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax              | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Vascular disorders                              |                           | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |
| Vascular disorders                              |                           | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE                                 |  |  |  |
| Vascular disorders                              |                           | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE      | NE                   | NE   | NE                                 |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age

|                    |             |                      | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |    |   |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |                      |      |    |        |         |                      |      |    |    |    |    |    |
|--------------------|-------------|----------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|------|----------------------|------|----|--------|---------|----------------------|------|----|----|----|----|----|
|                    |             |                      | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |      |                      |      |    |        |         |                      |      |    |    |    |    |    |
| Vascular disorders |             | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |
| Vascular disorders | Hypotension | < 18 years           | 21       | 2,9  | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |
| Vascular disorders | Hypotension | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5 | 0          | 0,0 | 511                 | 70,9 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          | *  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. |    |               |    |    |    |                                    | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE |    |
| Vascular disorders | Hypotension | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2 | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |
| Vascular disorders | Hypotension | >= 75 years          | 54       | 7,4  | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4  | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE   | NE                   | NE   | NE | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|                           |                       |       | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |               |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |    |
|---------------------------|-----------------------|-------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
|                           |                       |       | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               |   | Relative Risk |              |               |                      | Relative Risk                      |              |                |                               |               |                      |              |              |    |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL  | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |    |
| Cardiac disorders         |                       | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Cardiac disorders         |                       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | <= 14 | 331      | 45,3 | 0          | 0,0 | 332                 | 46,0 | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |               |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |    |
| Cardiac disorders         | Cardiac failure       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   |                       | <= 14 | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Hepatobiliary disorders   |                       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Hepatobiliary disorders   | Bile duct stone       | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Cholecystitis acute   | <= 14 | 331      | 45,3 | 1          | 0,3 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Hepatobiliary disorders   | Cholecystitis acute   | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |
| Hepatobiliary disorders   | Cholelithiasis        | <= 14 | 331      | 45,3 | 2          | 0,6 | 332                 | 46,0 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |               |              | NE            | Algorithm converged. | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           |    |
| Hepatobiliary disorders   | Cholelithiasis        | >= 15 | 399      | 54,7 | 0          | 0,0 | 389                 | 54,0 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE                       | NE           | NE            | NE  | NE            | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                             |                          | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |  |                          |  |  |      |               |        |    |  | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |  |   |        |       |      |                      |      |      |        |         |         |                      |      |       |
|-----------------------------|--------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|--|--------------------------|--|--|------|---------------|--------|----|--|------------------------------------|--|---|--------|-------|------|----------------------|------|------|--------|---------|---------|----------------------|------|-------|
|                             |                          | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |  | Absolute Risk Difference |  |  |      | Relative Risk |        |    |  | Relative Risk                      |  |   |        |       |      |                      |      |      |        |         |         |                      |      |       |
| Infections and infestations |                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 2 | 0,6                                | 0,50 |  |  |                          |  | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,05 | 5,54          | -0,003 |    |  |                                    |  | Algorithm converged.  | -0,013 | 0,007 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,50 | 0,5723 | -       | 1,99    | Algorithm converged. | 0,18 | 21,88 |
| Infections and infestations |                          | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |    |  |                                    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |         | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Pneumonia                | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |    |  |                                    |  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 32.116688726 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |        |       | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |         | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Pneumonia                | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | NE     | NE      | NE      | NE                   |      |       |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | -      | NE      | NE      | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Pneumonia influenzal     | >= 15    | 399 | 54,7       | 1 | 0,3                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |    |  |                                    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | NE   | Algorithm converged. | NE   | NE   | NE     |         | NE      | Algorithm converged. | NE   | NE    |
| Infections and infestations | Septic shock             | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |    |  |                                    |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -       | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Septic shock             | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   |        | NE      | NE      | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |    |  |                                    |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -       | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Staphylococcal infection | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   |        | NE      | NE      | NE                   | NE   |       |
| Infections and infestations | Vulval abscess           | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |    |  |                                    |  | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |        |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | -       | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |
| Infections and infestations | Vulval abscess           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   |        | NE      | NE      | NE                   | NE   |       |
| Investigations              |                          | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  |  |                          |  |  | NE   | NE            | NE     | NE |  |                                    |  | NE  | NE     | NE    | NE   | NE                   | NE   | NE   | -      | NE      | NE      | NE                   | NE   | NE    |
| Investigations              |                          | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 2 | 0,5                                | *    |  |  |                          |  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |               |        |    |  |                                    |  | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE   | 0,9999 | >999.99 |         | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 A  
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                    |                                      | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |    |  |    |                          |    |   |    |               |    |      |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |                      |    |    |    |      |    |    |    |           |    |    |    |         |    |    |    |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|----|--|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|------|----|------------------------------------|----|----------------------|----|----|----|------|----|----|----|-----------|----|----|----|---------|----|----|----|----------------------|--|--|--|------|--|--|--|----|--|--|--|
|                                    |                                      | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |    |  |    | Absolute Risk Difference |    |   |    | Relative Risk |    |      |    | Relative Risk                      |    |                      |    |    |    |      |    |    |    |           |    |    |    |         |    |    |    |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal         | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE   |    |    |    |           |    |    |    |         |    |    |    |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal         | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE        | NE | NE | NE | NE      | NE | NE |    |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE        | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE        | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Nervous system disorders           |                                      | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Nervous system disorders           |                                      | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Nervous system disorders           | Arachnoid cyst                       | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE        | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |
| Nervous system disorders           | Arachnoid cyst                       | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Nervous system disorders           | Cerebral infarction                  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *  | Quasi-complete separation of data points detected. |    |                          |    | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |    |               |    | 0,00 |    |                                    |    | Algorithm converged. |    |    |    | 0,00 |    |    |    | NE 0,9999 |    |    |    | >999.99 |    |    |    | Algorithm converged. |  |  |  | 0,00 |  |  |  | NE |  |  |  |
| Nervous system disorders           | Cerebral infarction                  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE | NE   | NE | NE                       | NE | NE  | NE | NE            | NE | NE   | NE | NE                                 | NE | NE                   | NE | NE | NE | NE   | NE | NE | NE | NE        | NE | NE | NE | NE      | NE | NE | NE |                      |  |  |  |      |  |  |  |    |  |  |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|   |                                     | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |       |       |               |   |        |       | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |                      |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
|---|-------------------------------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|-------|-------|---------------|---|--------|-------|------------------------------------|----|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
|   |                                     | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      | Absolute Risk Difference                           |      |       |       | Relative Risk |   |        |       | Relative Risk                      |    |                      |                      |       |        |        |      |                      |                      |       |    |
| Renal and urinary disorders                     |                                     | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |       |                                    |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Renal and urinary disorders                     |                                     | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE    | NE    | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |       |                                    |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE    | NE    | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10 | 0,000 |               | Algorithm converged.  | -0,008 | 0,008 | 1,00                               |    | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,97 | 0,9983 | -      | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,87 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |                                    |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | >    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |       |                                    |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE    | NE    | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease           | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. |        |       |                                    |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | -    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease           | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE    | NE    | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | NE   | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE    | NE    | NE            | NE  | NE     | NE    | NE                                 | NE | NE                   | NE                   | NE    | NE     | NE     | -    | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |       |       |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |        |       |                                    |    | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00  | NE     | 0,9999 | >    | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Composite symptom score at baseline

|   |              | (N=730)  |     |            |   | Oseltamivir (N=721) |     |            |   | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |      |  |      |                          |       |                      |        |               |      |                      |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |        |        |         |                      |      |       |    |
|---|--------------|----------|-----|------------|---|---------------------|-----|------------|---|------------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|------|-------|----|
|   |              | Patients |     | with Event |   | Patients            |     | with Event |   | Odds Ratio                         |      |  |      | Absolute Risk Difference |       |                      |        | Relative Risk |      |                      |                      | Relative Risk                      |        |        |         |                      |      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax | <= 14    | 331 | 45,3       | 1 | 0,3                 | 332 | 46,0       | 1 | 0,3                                | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06 | 16,10                    | 0,000 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,008         | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,97                              | 0,9983 | -      | 1,00    | Algorithm converged. | 0,06 | 15,87 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | NE     | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              |              | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | -      | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              |              | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | <= 14    | 331 | 45,3       | 0 | 0,0                 | 332 | 46,0       | 0 | 0,0                                | NE   |  | NE   | NE                       | NE    | NE                   | NE     | NE            | NE   | NE                   | NE                   | NE                                 | NE     | -      | NE      | NE                   | NE   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | >= 15    | 399 | 54,7       | 0 | 0,0                 | 389 | 54,0       | 1 | 0,3                                | *    | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          |       |                      |        |               |      | 0,00                 | Algorithm converged. | 0,00                               | NE     | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region            |                          |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |                          |              |               |   |              |              |               |                    |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                    |                      |              |    |    |
|------------------------------|--------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------------|----------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|----|
| MedDRA System<br>Organ Class | MedDRA<br>Preferred Term | Level             | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  | Absolute Risk Difference |              |               | Relative Risk   |              |              |               |                    | Relative Risk        |                                    |                |                               |               |                    |                      |              |    |    |
|                              |                          |                   | n        | %    | n          | %   | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL             | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |    |
| Cardiac disorders            |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |    |
| Cardiac disorders            |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE | NE |
| Cardiac disorders            | Cardiac failure          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              |               | 0,00               | Algorithm converged. | 0,00                               | NE             | 0,9999                        | -             | >999.99            | Algorithm converged. | 0,00         | NE |    |
| Cardiac disorders            | Cardiac failure          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE |    |
| Hepatobiliary disorders      |                          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |    |
| Hepatobiliary disorders      |                          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders      | Bile duct stone          | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |    |
| Hepatobiliary disorders      | Bile duct stone          | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders      | Cholecystitis acute      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |    |
| Hepatobiliary disorders      | Cholecystitis acute      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 1          | 0,2 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE | NE |
| Hepatobiliary disorders      | Cholelithiasis           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |                          |              |               | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                 | NE                   | NE                                 | NE             | NE                            | -             | NE                 | NE                   | NE           | NE |    |
| Hepatobiliary disorders      | Cholelithiasis           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 2          | 0,4 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |                          |              |               | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              |               | NE                 | Algorithm converged. | NE                                 | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                  |                                      |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                                    |                                      |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |  |  | Absolute Risk Difference |    |    |    | Relative Risk |    |    |    | Relative Risk                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations                     |                                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |    |  |
| Investigations                     |                                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal         | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |    |  |
| Investigations                     | Liver function test abnormal         | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Investigations                     | Liver function test increased        | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders |                                      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  |  |  |                          | NE | NE | NE | NE            | NE | NE | NE | NE                                 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |  |
| Metabolism and nutrition disorders | Diabetes mellitus inadequate control | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |  |  |                          |    |    |    |               |    |    |    |                                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region           |                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |    |   |                          |                      |      |    |               |    |         | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |      |    |    |    |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|------------------------------------|------|----|----|----|
|                             |                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |    |   | Absolute Risk Difference |                      |      |    | Relative Risk |    |         | Relative Risk                      |      |    |    |    |
| Nervous system disorders    |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |
|                             |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst      | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders    | Arachnoid cyst      | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |
| Nervous system disorders    | Cerebral infarction | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE |    |
| Renal and urinary disorders |                     | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00                     | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999        | -  | >999.99 | Algorithm converged.               | 0,00 | NE |    |    |
| Renal and urinary disorders |                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE | NE  | NE                       | NE                   | NE   | NE | NE            | NE | NE      | NE                                 | NE   | NE | NE |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |                                     |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |      |                          |   |   |               |                      |        |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |    |        |      |         |                      |      |                      |    |      |       |
|---|-------------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|------|--------------------------|---|---|---------------|----------------------|--------|----------------------|------------------------------------|----------------------|----|--------|------|---------|----------------------|------|----------------------|----|------|-------|
|   |                                     |                   | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |      | Absolute Risk Difference |   |   | Relative Risk |                      |        |                      | Relative Risk                      |                      |    |        |      |         |                      |      |                      |    |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | 0,00   | Algorithm converged. |                                    | 0,00                 | NE | 0,9999 | -    | >999.99 | Algorithm converged. |      | 0,00                 | NE |      |       |
| Renal and urinary disorders                     | Acute kidney injury                 | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE | NE     | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 2          | 1,2 | 0,50                               | 0,04   | 5,53 | -0,006                   | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. |   |               | Algorithm converged. | -0,026 | 0,014                | 0,50                               | Algorithm converged. |    | 0,05   | 5,46 | 0,5699  | -                    | 2,00 | Algorithm converged. |    | 0,18 | 21,85 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders |                                     | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE | NE     | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | 0,00   | Algorithm converged. |                                    | 0,00                 | NE | 0,9999 | -    | >999.99 | Algorithm converged. |      | 0,00                 | NE |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Acute respiratory distress syndrome | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE | NE     | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease           | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | 0,00   | Algorithm converged. |                                    | 0,00                 | NE | 0,9999 | -    | >999.99 | Algorithm converged. |      | 0,00                 | NE |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Interstitial lung disease           | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE | NE     | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |      |                          | *   | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746849956 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | 0,00   | Algorithm converged. |                                    | 0,00                 | NE | 0,9999 | -    | >999.99 | Algorithm converged. |      | 0,00                 | NE |      |       |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumonia aspiration                | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE   | NE                       | NE  | NE  | NE            | NE                   | NE     | NE                   | NE                                 | NE                   | NE | NE     | NE   | NE      | NE                   | NE   | NE                   | NE |      |       |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Any SAEs  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Geographic region                               |              |                   | (N=730)  |      |            |     | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |       |                          |    |   |               |                      |      |                      |        |    | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                      |                      |       |    |
|---|--------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|-------|--------------------------|----|---|---------------|----------------------|------|----------------------|--------|----|------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax | Asia              | Patients |      | with Event |     | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |       | Absolute Risk Difference |    |   | Relative Risk |                      |      | Relative Risk        |        |    |                                    |                      |                      |       |    |
|   |              |                   |          |      |            |     |                     |      |            |     |                                    |  |       |                          |    |   |               |                      |      |                      |        |    |                                    |                      |                      |       |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax | Asia              | 168      | 23,0 | 1          | 0,6 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | 1,00                               | 0,06   | 16,12 | 0,000                    |    |   |               | Algorithm converged. | 0,06 | 15,86                | 1,0000 | -  | 1,00                               | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,86 |    |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Pneumothorax | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              |              | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              |              | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0,0 | 168                 | 23,3 | 0          | 0,0 | NE                                 | NE   | NE    | NE                       | NE | NE  | NE            | NE                   | NE   | NE                   | NE     | NE | NE                                 | NE                   | NE                   | NE    | NE |
| Vascular disorders                              | Hypotension  | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0,0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |       |                          | *  | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |               |                      | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00   | NE | 0,9999                             | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00  | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

## **Subgruppenanalysen CAPSTONE-2**

### *Verträglichkeit*

#### Spezifische Verträglichkeit



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Hepatic Disorders  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |  |              |               |               |                      |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |                      |                      |        |        |        |                      |       |      |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|---|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|--------|----------------------|-------|------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |   | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |                      |                      |        |        |        |                      |       |      |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL         |        |        |        |                      |       |      |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 15         | 2,1 | 721                 | 100,0 | 18         | 2,5 | 0,82                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41         | 1,64          | -0,004        | Algorithm converged. | -0,020  | 0,011                              | 0,82           |                               |               | Algorithm converged. | 0,42                 | 1,62                 | 0,5732 |        | 1,21   | Algorithm converged. | 0,62  | 2,39 |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 11         | 3,3 | 300                 | 41,6  | 10         | 3,3 | 1,00                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42         | 2,40          | 0,000         | Algorithm converged. | -0,028  | 0,028                              | 1,00           |                               | 0,3779        | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,43                 | 2,33   | 0,9944 |        | 0,43                 | 2,31  |      |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 4          | 1,0 | 421                 | 58,4  | 8          | 1,9 | 0,52                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 1,74          | -0,009        | Algorithm converged. | -0,025  | 0,007                              | 0,52           |                               |               | 1,90                 | Algorithm converged. | 0,16                 | 1,73   | 0,2895 |        | 0,58                 | 6,28  |      |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9   | 1          | 4,8 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                      | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function.   |                                    |                | 0,00                          |               |                      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 1,0000 |                      | 0,00  | NE   |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 14         | 2,8 | 511                 | 70,9  | 15         | 2,9 | 0,95                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45         | 1,99          | -0,001        | Algorithm converged. | -0,022  | 0,019                              | 0,95           |                               |               | 1,05                 | Algorithm converged. | 0,47                 | 1,96   | 0,8974 |        | 0,51                 | 2,15  |      |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9  | 1          | 0,7 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               |                      | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.592799601 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |                | 0,00                          |               |                      | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00   | NE     | 0,9999 |                      | 0,00  | NE   |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4   | 1          | 1,9 | 0,98                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,10         | 0,000         | Algorithm converged. | -0,052  | 0,051                              | 0,98           |                               |               | 1,02                 | Algorithm converged. | 0,06                 | 15,29  | 0,9894 |        | 0,07                 | 15,87 |      |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 6          | 1,8 | 332                 | 46,0  | 8          | 2,4 | 0,75                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26         | 2,18          | -0,006        | Algorithm converged. | -0,028  | 0,016                              | 0,75           |                               | 0,8261        | 1,33                 | Algorithm converged. | 0,26                 | 2,14   | 0,5943 |        | 0,47                 | 3,79  |      |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 9          | 2,3 | 389                 | 54,0  | 10         | 2,6 | 0,87                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35         | 2,18          | -0,003        | Algorithm converged. | -0,025  | 0,018                              | 0,88           |                               |               | 1,14                 | Algorithm converged. | 0,36                 | 2,14   | 0,7733 |        | 0,47                 | 2,77  |      |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 6          | 3,6 | 168                 | 23,3  | 6          | 3,6 | 1,00                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32         | 3,17          | 0,000         | Algorithm converged. | -0,040  | 0,040                              | 1,00           |                               | 0,6711        | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,33                 | 3,04   | 1,0000 |        | 0,33                 | 3,04  |      |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 9          | 1,6 | 553                 | 76,7  | 12         | 2,2 | 0,73                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31         | 1,76          | -0,006        | Algorithm converged. | -0,022  | 0,010                              | 0,74           |                               |               | 1,36                 | Algorithm converged. | 0,31                 | 1,74   | 0,4868 |        | 0,58                 | 3,19  |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade 1-2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |                      |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |                      |              |      |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |                      |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                      |                      |              |      |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |      |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 15         | 2,1 | 721                 | 100,0 | 18         | 2,5 | 0,82                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,41         | 1,64         | -0,004                   | Algorithm converged. | -0,020       | 0,011        | 0,82          | Algorithm converged. | 0,42                               | 1,62         | 0,5732         |                               |               | 1,21                 | Algorithm converged. | 0,62         | 2,39 |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 11         | 3,3 | 300                 | 41,6  | 10         | 3,3 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,42         | 2,40         | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,028       | 0,028        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,43                               | 2,33         | 0,9944         | 0,3779                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,43                 | 2,31         |      |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 4          | 1,0 | 421                 | 58,4  | 8          | 1,9 | 0,52                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 1,74         | -0,009                   | Algorithm converged. | -0,025       | 0,007        | 0,52          | Algorithm converged. | 0,16                               | 1,73         | 0,2895         |                               | 1,90          | Algorithm converged. | 0,58                 | 6,28         |      |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0,0 | 21                  | 2,9   | 1          | 4,8 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          |                      |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 1,0000         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |      |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 14         | 2,8 | 511                 | 70,9  | 15         | 2,9 | 0,95                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,45         | 1,99         | -0,001                   | Algorithm converged. | -0,022       | 0,019        | 0,95          | Algorithm converged. | 0,47                               | 1,96         | 0,8974         |                               | 1,05          | Algorithm converged. | 0,51                 | 2,15         |      |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 0          | 0,0 | 136                 | 18,9  | 1          | 0,7 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          |                      |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |      |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 1          | 1,9 | 53                  | 7,4   | 1          | 1,9 | 0,98                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,06         | 16,10        | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,052       | 0,051        | 0,98          | Algorithm converged. | 0,06                               | 15,29        | 0,9894         |                               | 1,02          | Algorithm converged. | 0,07                 | 15,87        |      |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 6          | 1,8 | 332                 | 46,0  | 8          | 2,4 | 0,75                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26         | 2,18         | -0,006                   | Algorithm converged. | -0,028       | 0,016        | 0,75          | Algorithm converged. | 0,26                               | 2,14         | 0,5943         | 0,8261                        | 1,33          | Algorithm converged. | 0,47                 | 3,79         |      |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 9          | 2,3 | 389                 | 54,0  | 10         | 2,6 | 0,87                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,35         | 2,18         | -0,003                   | Algorithm converged. | -0,025       | 0,018        | 0,88          | Algorithm converged. | 0,36                               | 2,14         | 0,7733         |                               | 1,14          | Algorithm converged. | 0,47                 | 2,77         |      |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 6          | 3,6 | 168                 | 23,3  | 6          | 3,6 | 1,00                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,32         | 3,17         | 0,000                    | Algorithm converged. | -0,040       | 0,040        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,33                               | 3,04         | 1,0000         | 0,6711                        | 1,00          | Algorithm converged. | 0,33                 | 3,04         |      |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 9          | 1,6 | 553                 | 76,7  | 12         | 2,2 | 0,73                               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,31         | 1,76         | -0,006                   | Algorithm converged. | -0,022       | 0,010        | 0,74          | Algorithm converged. | 0,31                               | 1,74         | 0,4868         |                               | 1,36          | Algorithm converged. | 0,58                 | 3,19         |      |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B****ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade >= 3****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40818****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

|                                     |                      | Baloxavir Marboxil (N=730) |       |                     |   | Oseltamivir (N=721) |       |                     |   |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|-------|---------------------|---|---------------------|-------|---------------------|---|
|                                     |                      | Patients                   |       | Patients with Event |   | Patients            |       | Patients with Event |   |
| Name                                | Level                | n                          | %     | n                   | % | n                   | %     | n                   | % |
| All                                 | n/a                  | 730                        | 100,0 | 0                   | 0 | 721                 | 100,0 | 0                   | 0 |
| Sex                                 | Male                 | 329                        | 45,1  | 0                   | 0 | 300                 | 41,6  | 0                   | 0 |
|                                     | Female               | 401                        | 54,9  | 0                   | 0 | 421                 | 58,4  | 0                   | 0 |
| Age                                 | < 18 years           | 21                         | 2,9   | 0                   | 0 | 21                  | 2,9   | 0                   | 0 |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500                        | 68,5  | 0                   | 0 | 511                 | 70,9  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155                        | 21,2  | 0                   | 0 | 136                 | 18,9  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 75 years          | 54                         | 7,4   | 0                   | 0 | 53                  | 7,4   | 0                   | 0 |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331                        | 45,3  | 0                   | 0 | 332                 | 46,0  | 0                   | 0 |
|                                     | >= 15                | 399                        | 54,7  | 0                   | 0 | 389                 | 54,0  | 0                   | 0 |

**Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)****\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.****Program: root/clinical\_studies/R07191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_ae.sas****Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDI70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_ae\_sq\_AESIHEP35\_S****09JUL2020 17:11**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

**POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B****ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade >= 3****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: CV40818****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

|                   |                   | Baloxavir Marboxil (N=730) |      |                     |   | Oseltamivir (N=721) |      |                     |   |
|-------------------|-------------------|----------------------------|------|---------------------|---|---------------------|------|---------------------|---|
|                   |                   | Patients                   |      | Patients with Event |   | Patients            |      | Patients with Event |   |
| Name              | Level             | n                          | %    | n                   | % | n                   | %    | n                   | % |
| Geographic region | Asia              | 168                        | 23,0 | 0                   | 0 | 168                 | 23,3 | 0                   | 0 |
|                   | Rest of the world | 562                        | 77,0 | 0                   | 0 | 553                 | 76,7 | 0                   | 0 |
|                   |                   |                            |      |                     |   |                     |      |                     |   |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

\* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical\_studies/R07191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_se.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDI70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_se\_sg\_AESIHEP35\_S

09JUL2020 17:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Hepatic Disorders Serious  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |                          |               |   |              |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              | Absolute Risk Difference |               |   |              |              | Relative Risk |                      |              |                                    |                | Relative Risk                 |               |                      |              |              |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | % | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 56.538987755 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 0          | 0 | 300                 | 41,6  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 0          | 0 | 421                 | 58,4  | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 0          | 0 | 511                 | 70,9  | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 0          | 0 | 136                 | 18,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0          | 0 | 53                  | 7,4   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             |                               | NE            | NE                   | NE           | NE           |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 0          | 0 | 332                 | 46,0  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 0          | 0 | 389                 | 54,0  | 2          | 0,5 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 0          | 0 | 168                 | 23,3  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE                       | NE            | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 0          | 0 | 553                 | 76,7  | 2          | 0,4 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |                          |               | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |  |              |               |               |                      |   | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |        |                      |                      |                      |    |    |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|---|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |   | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |        |                      |                      |                      |    |    |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL  | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |        |                      |                      |                      |    |    |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 11         | 1,5 | 721                 | 100,0 | 17         | 2,4 | 0,63                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,29         | 1,36          | -0,009        | Algorithm converged. | -0,023  | 0,006                              | 0,64           | Algorithm converged.          | 0,30          | 1,35                 | 0,2429       |              | 1,56   | Algorithm converged. | 0,74                 | 3,32                 |    |    |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 5          | 1,5 | 300                 | 41,6  | 5          | 1,7 | 0,91                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,26         | 3,18          | -0,001        | Algorithm converged. | -0,021  | 0,018                              | 0,91           | Algorithm converged.          | 0,27          | 3,12                 | 0,8831       | 0,4885       | 1,10   | Algorithm converged. | 0,32                 | 3,75                 |    |    |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 6          | 1,5 | 421                 | 58,4  | 12         | 2,9 | 0,52                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,19         | 1,39          | -0,014        | Algorithm converged. | -0,033  | 0,006                              | 0,52           | Algorithm converged.          | 0,20          | 1,39                 | 0,1930       |              | 1,90   | Algorithm converged. | 0,72                 | 5,03                 |    |    |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.1668143349 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |                |                               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE           | NE     | -                    | NE                   | Algorithm converged. | NE | NE |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 7          | 1,4 | 511                 | 70,9  | 11         | 2,2 | 0,65                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25         | 1,68          | -0,008        | Algorithm converged. | -0,024  | 0,009                              | 0,65           | Algorithm converged.          | 0,25          | 1,66                 | 0,3695       |              | 1,54   | Algorithm converged. | 0,60                 | 3,93                 |    |    |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 3          | 1,9 | 136                 | 18,9  | 3          | 2,2 | 0,87                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,17         | 4,41          | -0,003        | Algorithm converged. | -0,036  | 0,030                              | 0,88           | Algorithm converged.          | 0,18          | 4,28                 | 0,8714       |              | 1,14   | Algorithm converged. | 0,23                 | 5,55                 |    |    |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4   | 3          | 5,7 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               |               | *                    | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 4.6484080485 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |                                    |                |                               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE           | 0,9999 | >999.99              | Algorithm converged. | 0,00                 | NE |    |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 6          | 1,8 | 332                 | 46,0  | 7          | 2,1 | 0,86                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,28         | 2,58          | -0,003        | Algorithm converged. | -0,024  | 0,018                              | 0,86           | Algorithm converged.          | 0,29          | 2,53                 | 0,7838       | 0,4615       | 1,16   | Algorithm converged. | 0,40                 | 3,42                 |    |    |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 5          | 1,3 | 389                 | 54,0  | 10         | 2,6 | 0,48                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,16         | 1,42          | -0,013        | Algorithm converged. | -0,032  | 0,006                              | 0,49           | Algorithm converged.          | 0,17          | 1,41                 | 0,1858       |              | 2,05   | Algorithm converged. | 0,71                 | 5,95                 |    |    |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 4          | 2,4 | 168                 | 23,3  | 4          | 2,4 | 1,00                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,25         | 4,07          | 0,000         | Algorithm converged. | -0,033  | 0,033                              | 1,00           | Algorithm converged.          | 0,25          | 3,93                 | 1,0000       | -            | 1,00   | Algorithm converged. | 0,25                 | 3,93                 |    |    |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 7          | 1,2 | 553                 | 76,7  | 13         | 2,4 | 0,52                               |              |                          |               | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | 0,21         | 1,32          | -0,011        | Algorithm converged. | -0,027  | 0,005                              | 0,53           | Algorithm converged.          | 0,21          | 1,32                 | 0,1719       |              | 1,89   | Algorithm converged. | 0,76                 | 4,69                 |    |    |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade 1-2  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |     | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |              |                          |               |  |              |               |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |                      |                      |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|-----|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |     | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |              | Absolute Risk Difference |               |  |              | Relative Risk |               |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |                      |                      |              |              |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | %   | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | 95% Lower CL | 95% Upper CL             | Absolute Risk | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL  | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk        | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 11         | 1,5 | 721                 | 100,0 | 15         | 2,1 | 0,72                               | 0,33         | 1,58                     | -0,006        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,019       | 0,008         | 0,72          | Algorithm converged. | 0,33         | 1,57                               | 0,4123         |                               | 1,38                 | Algorithm converged. | 0,64         | 2,99         |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 5          | 1,5 | 300                 | 41,6  | 4          | 1,3 | 1,14                               | 0,30         | 4,29                     | 0,002         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,017       | 0,020         | 1,14          | Algorithm converged. | 0,31         | 4,21                               | 0,8442         | -                             | 0,88                 | Algorithm converged. | 0,24         | 3,24         |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 6          | 1,5 | 421                 | 58,4  | 11         | 2,6 | 0,57                               | 0,21         | 1,55                     | -0,011        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,030       | 0,008         | 0,57          | Algorithm converged. | 0,21         | 1,53                               | 0,2675         |                               | 1,75                 | Algorithm converged. | 0,65         | 4,68         |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 1          | 4,8 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | NE            | Algorithm converged. | NE           | NE                                 | NE             | -                             | NE                   | Algorithm converged. | NE           | NE           |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 7          | 1,4 | 511                 | 70,9  | 10         | 2,0 | 0,71                               | 0,27         | 1,88                     | -0,006        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,021       | 0,010         | 0,72          | Algorithm converged. | 0,27         | 1,86                               | 0,4932         |                               | 1,40                 | Algorithm converged. | 0,54         | 3,64         |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 3          | 1,9 | 136                 | 18,9  | 3          | 2,2 | 0,87                               | 0,17         | 4,41                     | -0,003        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,036       | 0,030         | 0,88          | Algorithm converged. | 0,18         | 4,28                               | 0,8714         |                               | 1,14                 | Algorithm converged. | 0,23         | 5,55         |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0          | 0,0 | 53                  | 7,4   | 2          | 3,8 | *                                  |              |                          |               | Quasi-complete separation of data points detected. |              |               | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | >999,99                       | Algorithm converged. | 0,00                 | NE           |              |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 6          | 1,8 | 332                 | 46,0  | 6          | 1,8 | 1,00                               | 0,32         | 3,14                     | 0,000         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,020       | 0,020         | 1,00          | Algorithm converged. | 0,33         | 3,08                               | 0,9958         | 0,4365                        | 1,00                 | Algorithm converged. | 0,32         | 3,06         |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 5          | 1,3 | 389                 | 54,0  | 9          | 2,3 | 0,54                               | 0,18         | 1,61                     | -0,011        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,029       | 0,008         | 0,54          | Algorithm converged. | 0,18         | 1,60                               | 0,2677         |                               | 1,85                 | Algorithm converged. | 0,62         | 5,46         |
| Geographic region                   | Asia                 | 168      | 23,0  | 4          | 2,4 | 168                 | 23,3  | 3          | 1,8 | 1,34                               | 0,30         | 6,09                     | 0,006         | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,025       | 0,036         | 1,33          | Algorithm converged. | 0,30         | 5,87                               | 0,7035         | -                             | 0,75                 | Algorithm converged. | 0,17         | 3,30         |
|                                     | Rest of the world    | 562      | 77,0  | 7          | 1,2 | 553                 | 76,7  | 12         | 2,2 | 0,57                               | 0,22         | 1,46                     | -0,009        | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.      | -0,024       | 0,006         | 0,57          | Algorithm converged. | 0,23         | 1,45                               | 0,2393         |                               | 1,74                 | Algorithm converged. | 0,69         | 4,39         |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                      |              |              |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | % | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 0          | 0 | 300                 | 41,6  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 0          | 0 | 421                 | 58,4  | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 0          | 0 | 511                 | 70,9  | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 0          | 0 | 136                 | 18,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                   | NE           | NE           |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0          | 0 | 53                  | 7,4   | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 0          | 0 | 332                 | 46,0  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 0          | 0 | 389                 | 54,0  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade >= 3  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                   |                   | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                      |              |              |
|-------------------|-------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                   |                   | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              |                |                               | Relative Risk |                      |              |              |
| Name              | Level             | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Geographic region | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Serious  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                                     |                      | (N=730)  |       |            |   | Oseltamivir (N=721) |       |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |              |                |                               |               |                    |                      |              |    |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------|------------|---|---------------------|-------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
|                                     |                      | Patients |       | with Event |   | Patients            |       | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |                                    |              | Relative Risk  |                               |               |                    |                      |              |    |
| Name                                | Level                | n        | %     | n          | % | n                   | %     | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL                       | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL         | 95% Upper CL |    |
| All                                 | n/a                  | 730      | 100,0 | 0          | 0 | 721                 | 100,0 | 2          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 53.00530102 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.  |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Sex                                 | Male                 | 329      | 45,1  | 0          | 0 | 300                 | 41,6  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
|                                     | Female               | 401      | 54,9  | 0          | 0 | 421                 | 58,4  | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Age                                 | < 18 years           | 21       | 2,9   | 0          | 0 | 21                  | 2,9   | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | -                             | NE            | NE                 | NE                   | NE           |    |
|                                     | >= 18 to <= 64 years | 500      | 68,5  | 0          | 0 | 511                 | 70,9  | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
|                                     | >= 65 to <= 74 years | 155      | 21,2  | 0          | 0 | 136                 | 18,9  | 0          | 0,0 | NE                                 |  | NE           | NE           | NE                       | NE  | NE           | NE           | NE            | NE                   | NE                                 | NE           | NE             | NE                            | NE            | NE                 | NE                   | NE           |    |
|                                     | >= 75 years          | 54       | 7,4   | 0          | 0 | 53                  | 7,4   | 1          | 1,9 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 10.286046224 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
| Composite symptom score at baseline | <= 14                | 331      | 45,3  | 0          | 0 | 332                 | 46,0  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         | -                             | >999.99       |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE |
|                                     | >= 15                | 399      | 54,7  | 0          | 0 | 389                 | 54,0  | 1          | 0,3 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              |                          | WARNING: Negative of Hessian not positive definite.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00                               | NE           | 0,9999         |                               | >999.99       |                    | Algorithm converged. | 0,00         | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Safety Evaluable Population A vs. B  
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Serious  
 MODEL: Unstratified analysis  
 STUDY: CV40818  
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

|                   |                   | (N=730)  |      |            |   | Oseltamivir (N=721) |      |            |     | Baloxavir Marboxil vs. Oseltamivir |  |              |              |                          |   |              |              |               |                      |              | Oseltamivir vs. Baloxavir Marboxil |                |                               |               |                      |              |              |
|-------------------|-------------------|----------|------|------------|---|---------------------|------|------------|-----|------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|                   |                   | Patients |      | with Event |   | Patients            |      | with Event |     | Odds Ratio                         |  |              |              | Absolute Risk Difference |   |              |              | Relative Risk |                      |              | Relative Risk                      |                |                               |               |                      |              |              |
| Name              | Level             | n        | %    | n          | % | n                   | %    | n          | %   | Odds Ratio                         | Convergence Reason                                 | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk            | Convergence Reason  | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL                       | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason   | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Geographic region | Asia              | 168      | 23,0 | 0          | 0 | 168                 | 23,3 | 1          | 0,6 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 21.746850032 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         | -                             | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |
|                   | Rest of the world | 562      | 77,0 | 0          | 0 | 553                 | 76,7 | 1          | 0,2 | *                                  | Quasi-complete separation of data points detected. |              |              | *                        | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 76.8341771 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable.   |              |              | 0,00          | Algorithm converged. | 0,00         | NE                                 | 0,9999         |                               | >999.99       | Algorithm converged. | 0,00         | NE           |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)  
 \* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

## **Weitere Analysen**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in Composite Symptom Scores by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | -2,27      | 3,57     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -1,74      | 4,00     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -3,94      | 3,75     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -2,93      | 3,60     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -5,75      | 4,09     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -4,41      | 4,04     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -7,19      | 3,49     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -5,27      | 3,84     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -8,76      | 3,42     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -7,17      | 3,68     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -9,75      | 3,23     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -8,57      | 3,97     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -10,45     | 3,13     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -9,76      | 3,33     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -10,88     | 3,04     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -10,43     | 3,27     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -10,87     | 3,06     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -10,84     | 3,24     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -10,90     | 3,27     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -11,01     | 3,21     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -11,66     | 3,06     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -11,29     | 2,98     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

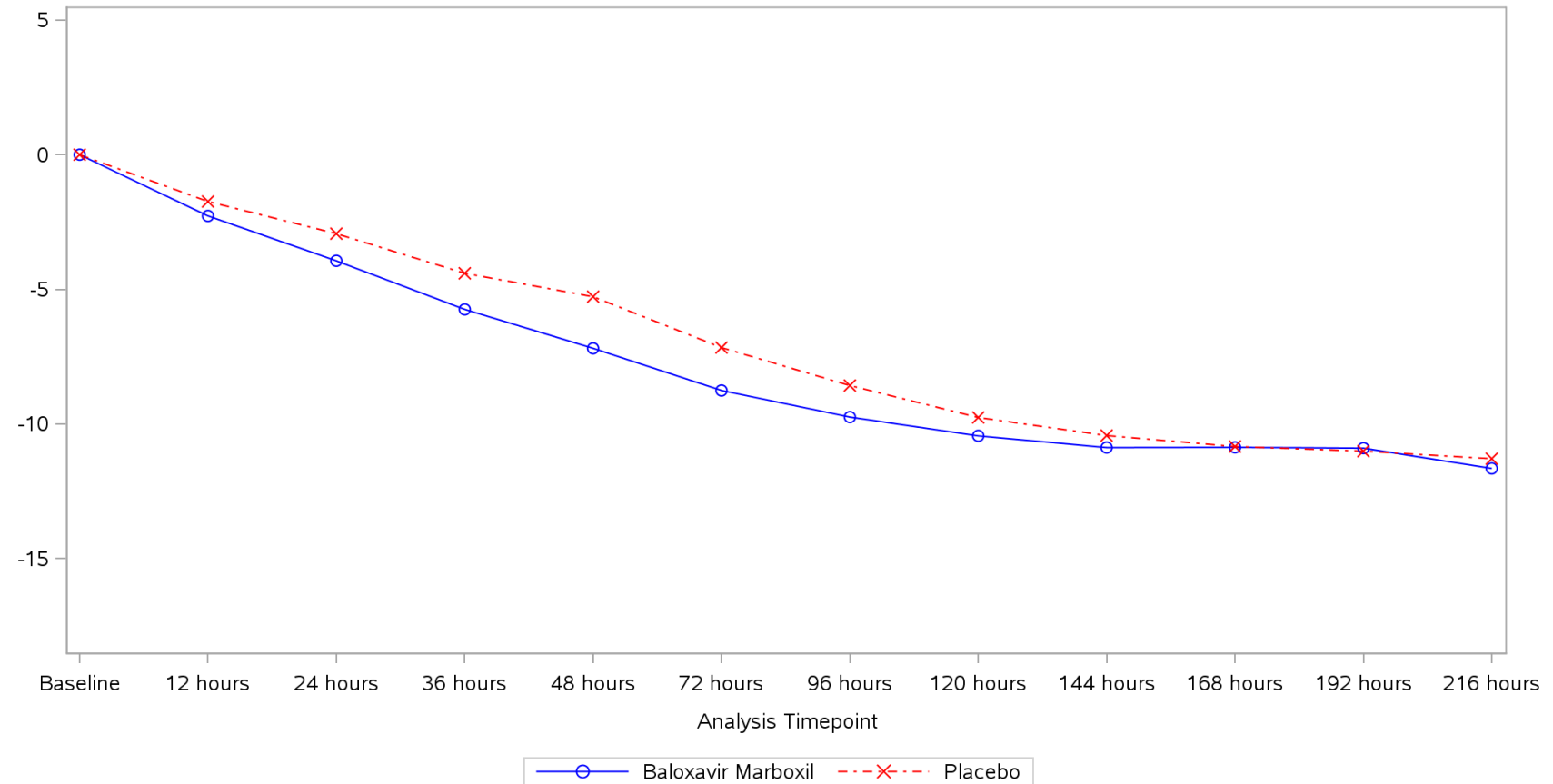
Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_CSYSM\_WGHT80\_ITTI.xls

13AUG2020 10:09

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Composite Symptom Scores by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_CSYSM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
13AUG2020 10:05

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

Cough

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | -0,53      | 0,78     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -0,30      | 0,73     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -0,64      | 0,78     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -0,32      | 0,83     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -0,66      | 0,84     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -0,50      | 0,74     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -0,82      | 0,82     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -0,47      | 0,91     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -0,93      | 0,85     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -0,70      | 0,87     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -0,98      | 0,83     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -0,90      | 0,79     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,23      | 0,83     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -0,99      | 0,84     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -1,29      | 0,78     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -1,11      | 0,83     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -1,29      | 0,81     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -1,20      | 0,85     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -1,23      | 0,86     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -1,30      | 0,80     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -1,53      | 0,80     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -1,29      | 0,80     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.xls

10SEP2020 17:10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

Sore Throat

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | -0,29      | 0,71     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -0,17      | 0,89     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -0,29      | 0,85     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -0,32      | 0,93     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -0,44      | 0,91     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -0,34      | 0,93     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -0,60      | 0,82     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -0,44      | 1,02     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -0,82      | 0,87     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -0,76      | 0,96     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,00      | 0,81     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -0,87      | 0,91     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,14      | 0,87     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -0,98      | 0,85     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -1,20      | 0,96     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -1,20      | 0,85     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -1,27      | 0,94     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -1,20      | 0,85     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -1,27      | 0,95     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -1,26      | 0,84     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -1,25      | 0,84     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -1,24      | 0,85     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.xls

10SEP2020 17:10



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40814  
 Compliance and Mean

Headache

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | 0,00       | 0,94     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -0,04      | 0,98     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -0,34      | 0,93     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -0,30      | 0,99     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -0,58      | 1,08     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -0,51      | 1,08     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -0,91      | 0,95     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -0,71      | 0,96     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,17      | 0,93     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -1,09      | 1,00     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,37      | 0,92     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -1,25      | 1,05     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,46      | 0,93     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -1,48      | 1,04     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -1,53      | 0,89     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -1,57      | 1,00     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -1,47      | 0,92     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -1,59      | 0,99     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -1,49      | 0,96     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -1,62      | 0,95     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -1,56      | 0,91     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -1,59      | 1,08     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respec

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.xls 10SEP2020 17:10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

Nasal Congestion

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | -0,13      | 0,86     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -0,09      | 0,82     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -0,24      | 0,83     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -0,10      | 0,85     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -0,59      | 0,95     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -0,15      | 0,96     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -0,66      | 0,86     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -0,27      | 1,03     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -0,77      | 0,90     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -0,41      | 1,06     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -0,87      | 0,93     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -0,62      | 1,00     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -0,92      | 1,00     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -0,73      | 1,00     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -1,03      | 0,99     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -0,87      | 1,01     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -1,05      | 0,95     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -0,95      | 0,95     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -1,09      | 0,96     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -0,99      | 0,96     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -1,28      | 1,02     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -0,91      | 1,00     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.xls

10SEP2020 17:10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

Feeling Feverishness or Having Chills

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | -0,63      | 0,96     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -0,61      | 0,96     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -1,13      | 0,95     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -0,98      | 0,79     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -1,56      | 0,94     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -1,35      | 0,80     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -1,81      | 0,88     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -1,51      | 0,92     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -2,05      | 0,75     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -1,86      | 0,80     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -2,18      | 0,65     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -2,08      | 0,70     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -2,18      | 0,67     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -2,24      | 0,69     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -2,25      | 0,57     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -2,22      | 0,61     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -2,21      | 0,63     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -2,28      | 0,59     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -2,21      | 0,65     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -2,21      | 0,66     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -2,19      | 0,74     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -2,35      | 0,65     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.xls

10SEP2020 17:10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

Aches or Pains of the Muscle or Joints

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | -0,47      | 0,84     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -0,28      | 0,97     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -0,80      | 0,86     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -0,46      | 0,97     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -1,10      | 0,99     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -0,82      | 1,05     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -1,28      | 0,92     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -0,99      | 1,01     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,60      | 0,84     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -1,18      | 0,93     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,73      | 0,90     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -1,39      | 1,05     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,87      | 0,82     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -1,64      | 0,96     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -1,87      | 0,83     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -1,72      | 0,89     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -1,83      | 0,80     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -1,76      | 0,96     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -1,89      | 0,79     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -1,76      | 0,92     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -2,03      | 0,78     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -1,94      | 0,95     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.xls

10SEP2020 17:10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40814

Compliance and Mean

Fatigue

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=90) |       |             |       |            |          | Placebo (N=94) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|---------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                  |       |             |       | Statistics |          | Patients       |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                 | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_      | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                           |       |             |       |            |          |                |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 90                        | 100,0 | 90          | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 94             | 100,0 | 94          | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 90                        | 100,0 | 62          | 68,9  | -0,23      | 0,91     | 94             | 100,0 | 69          | 73,4  | -0,25      | 0,85     |
| 24 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 87          | 97,8  | -0,49      | 0,93     | 94             | 100,0 | 90          | 95,7  | -0,46      | 0,85     |
| 36 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 71          | 79,8  | -0,82      | 1,02     | 94             | 100,0 | 74          | 78,7  | -0,73      | 0,93     |
| 48 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 88          | 98,9  | -1,11      | 0,86     | 94             | 100,0 | 91          | 96,8  | -0,88      | 0,92     |
| 72 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,42      | 0,86     | 93             | 98,9  | 90          | 96,8  | -1,18      | 0,93     |
| 96 hours  | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,61      | 0,84     | 93             | 98,9  | 87          | 93,5  | -1,46      | 0,90     |
| 120 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 83          | 93,3  | -1,65      | 0,86     | 93             | 98,9  | 84          | 90,3  | -1,71      | 0,86     |
| 144 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 75          | 84,3  | -1,71      | 0,91     | 93             | 98,9  | 83          | 89,2  | -1,75      | 0,78     |
| 168 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 78          | 87,6  | -1,74      | 0,81     | 93             | 98,9  | 82          | 88,2  | -1,88      | 0,82     |
| 192 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 81          | 91,0  | -1,72      | 0,87     | 93             | 98,9  | 76          | 81,7  | -1,87      | 0,82     |
| 216 hours | n/a   | 89                        | 98,9  | 32          | 36,0  | -1,81      | 0,74     | 93             | 98,9  | 34          | 36,6  | -1,97      | 0,76     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - change from baseline

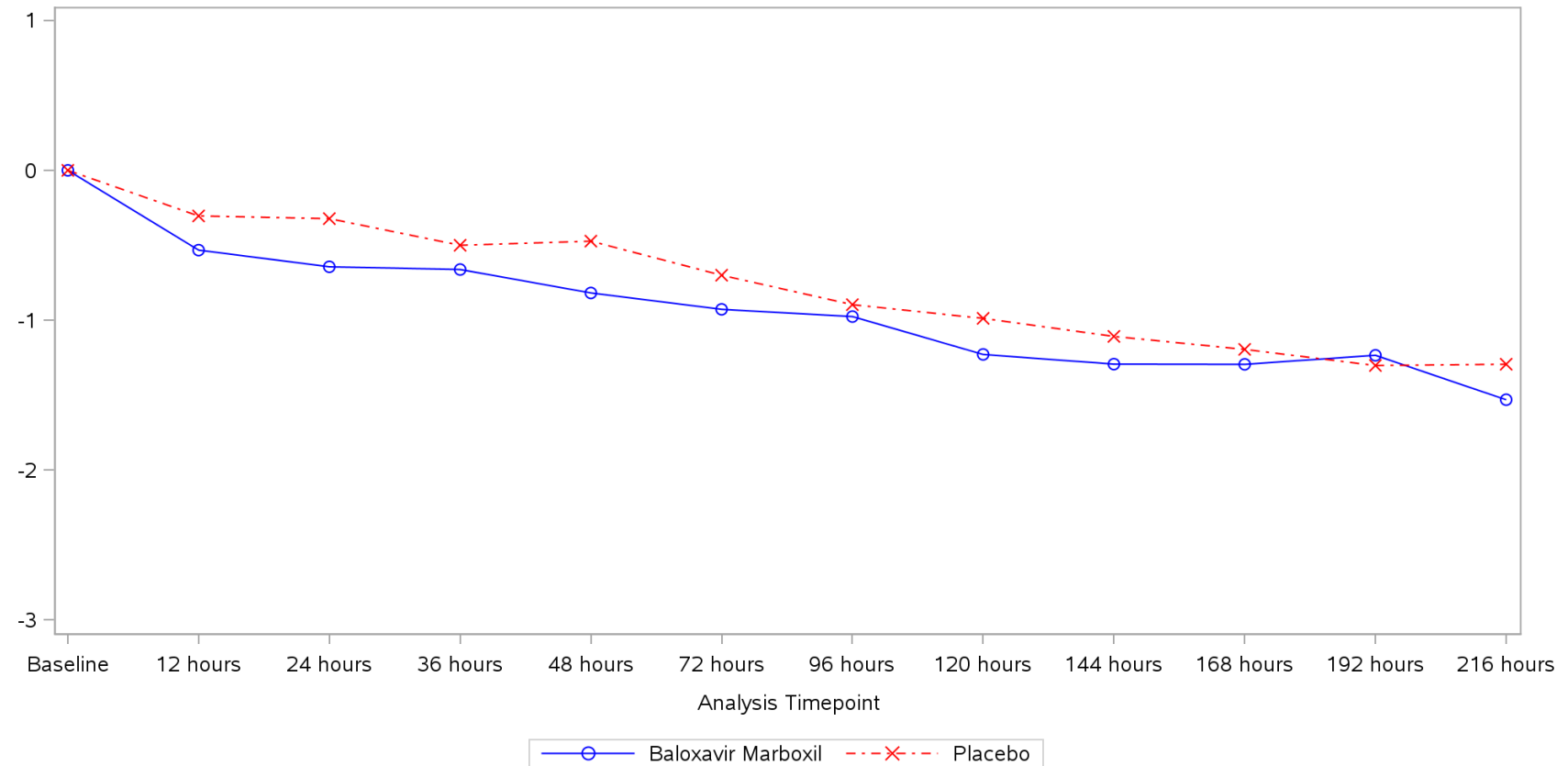
Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.xls

10SEP2020 17:10

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

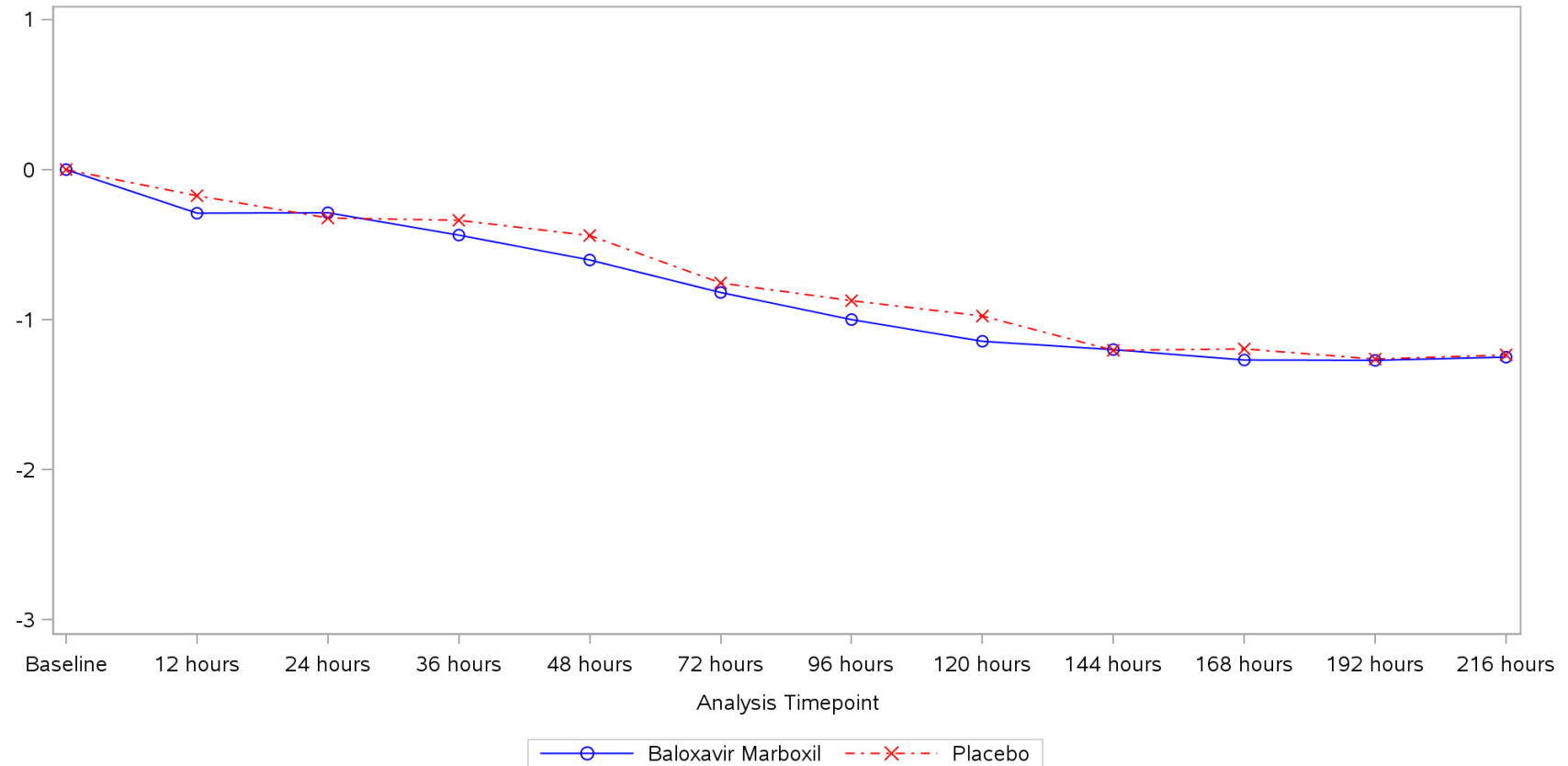
Cough  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
10SEP2020 17:09

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

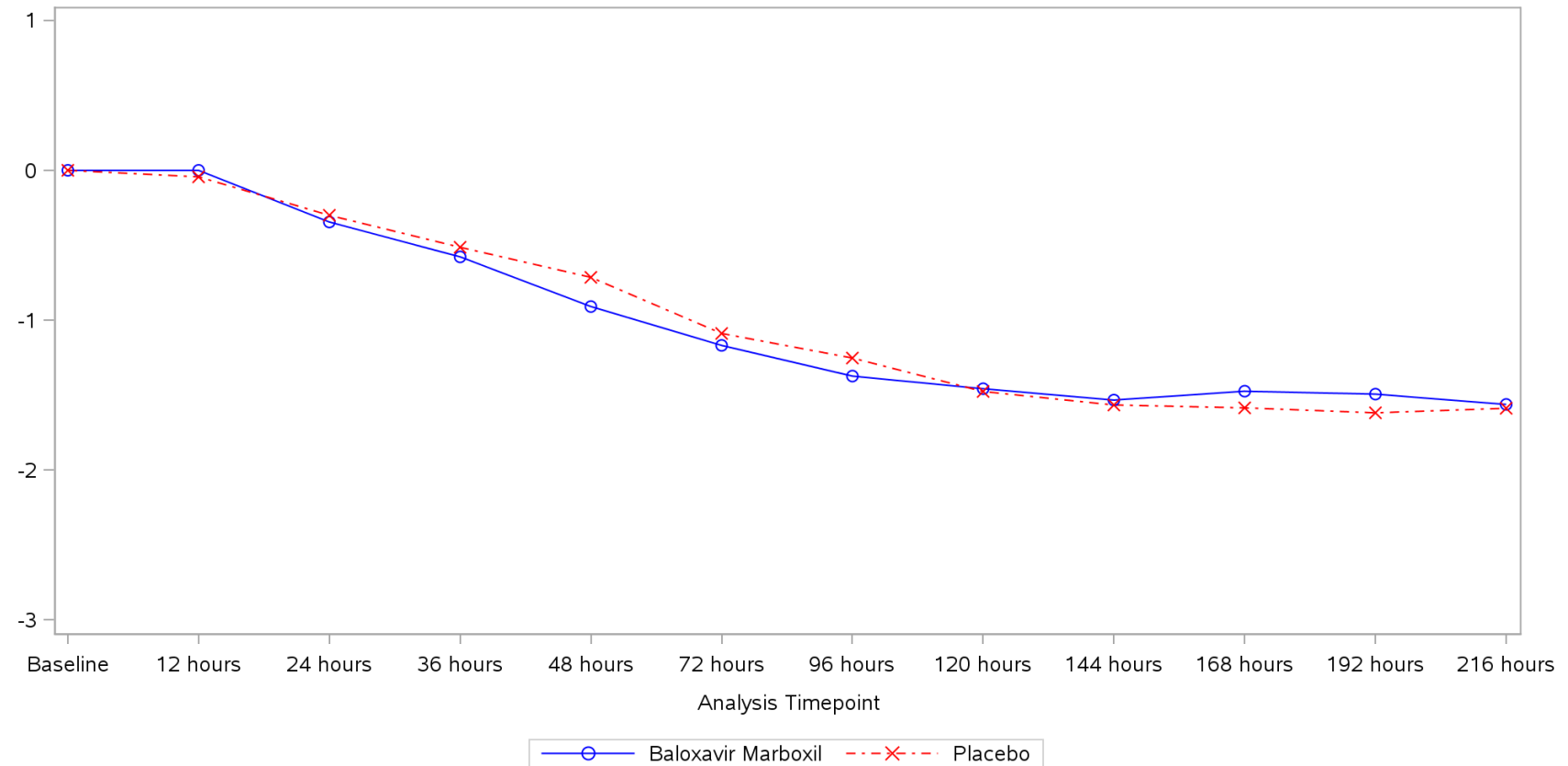
Sore Throat  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
10SEP2020 17:09

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

Headache  
All

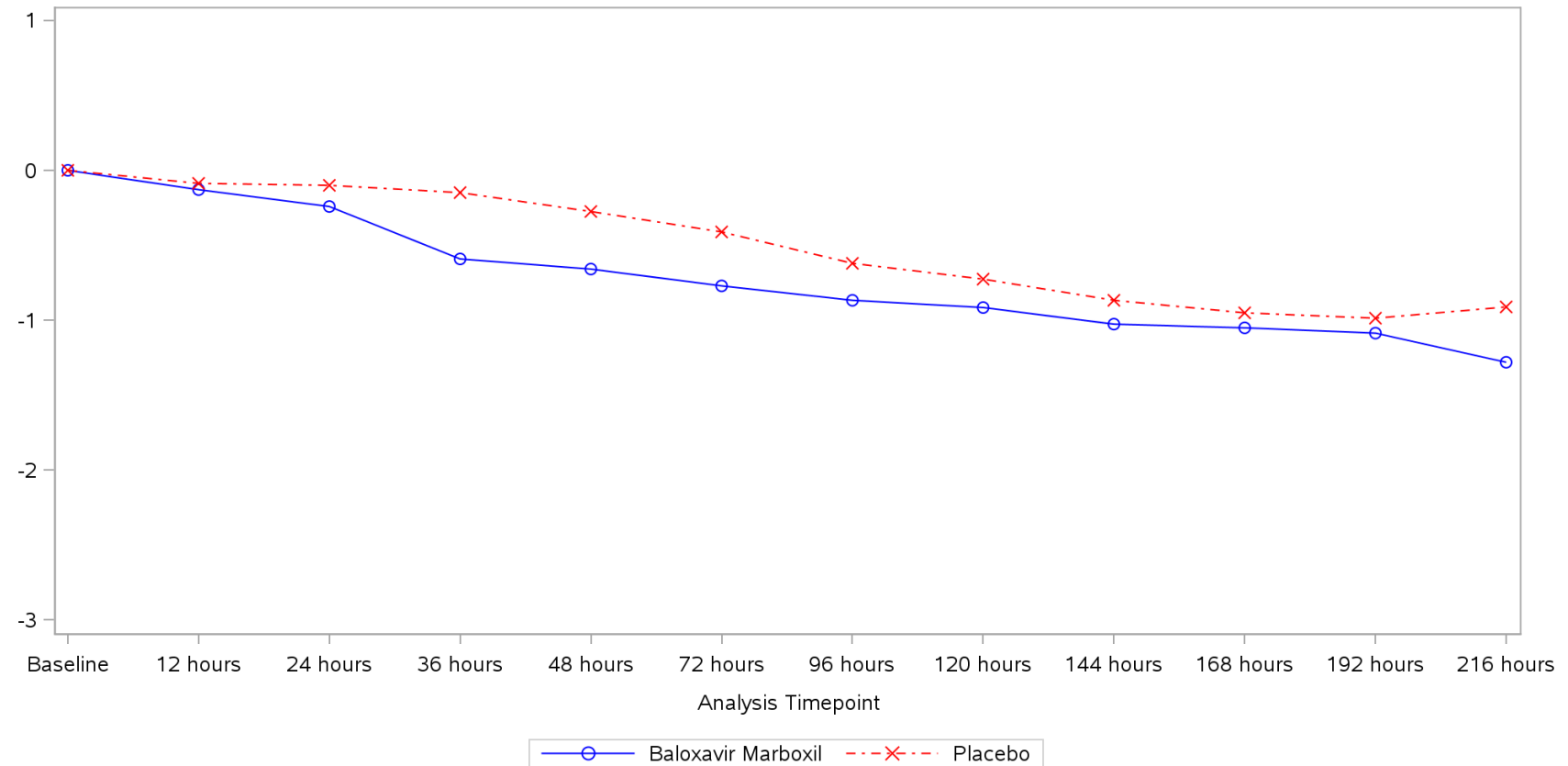


Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
10SEP2020 17:09



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

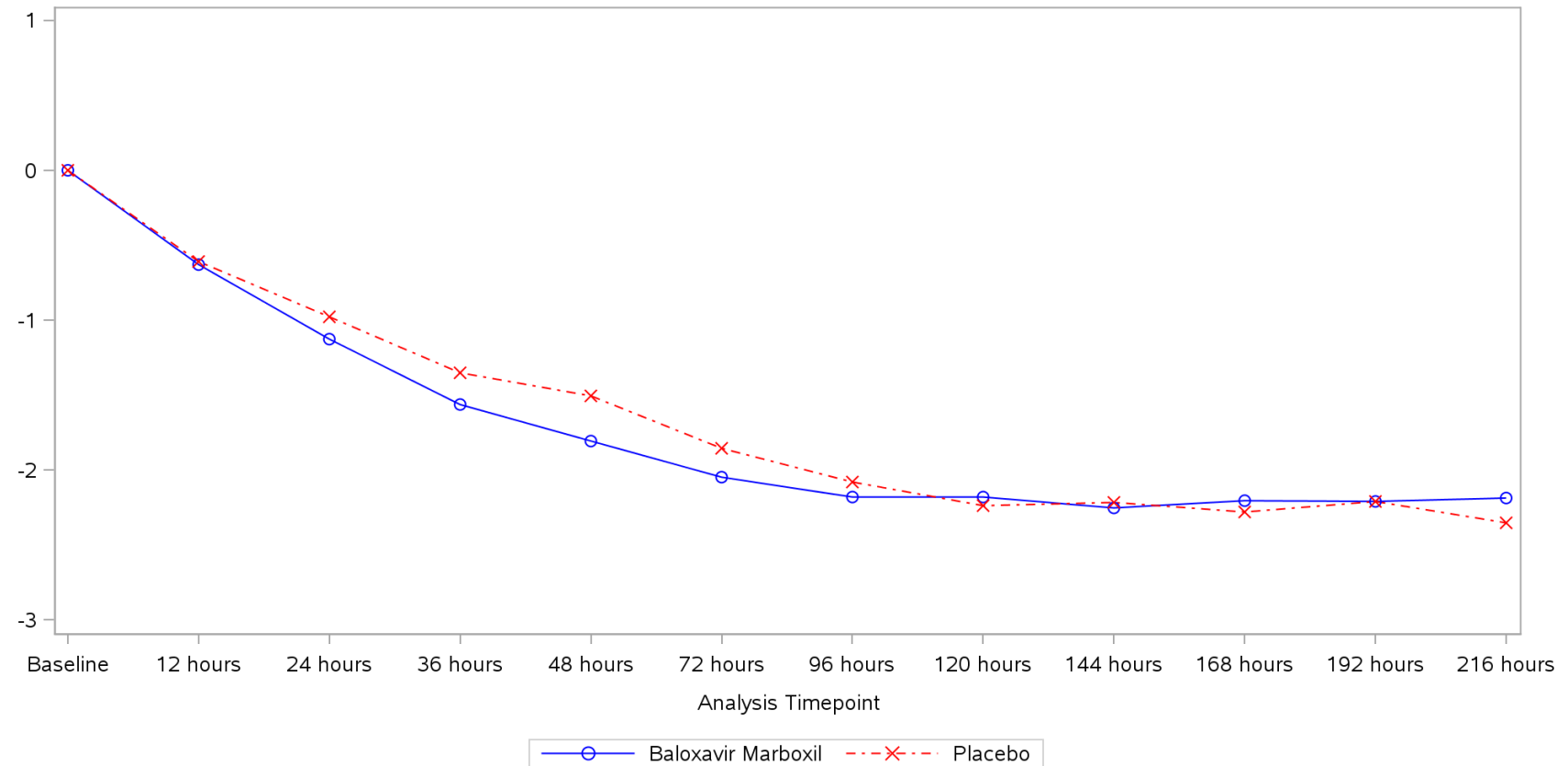
Nasal Congestion  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
10SEP2020 17:09

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

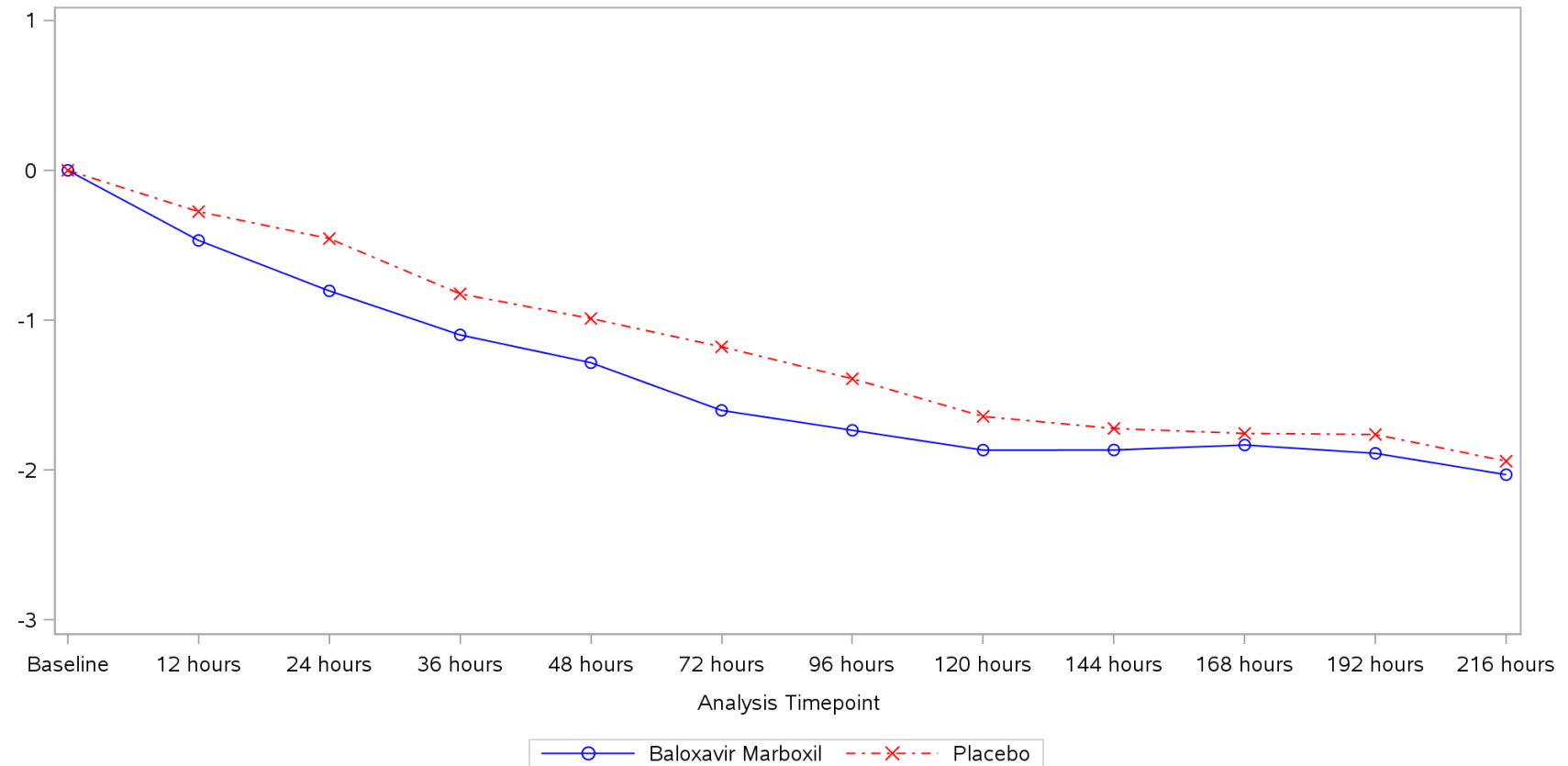
Feeling Feverishness or Having Chills  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
10SEP2020 17:09

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

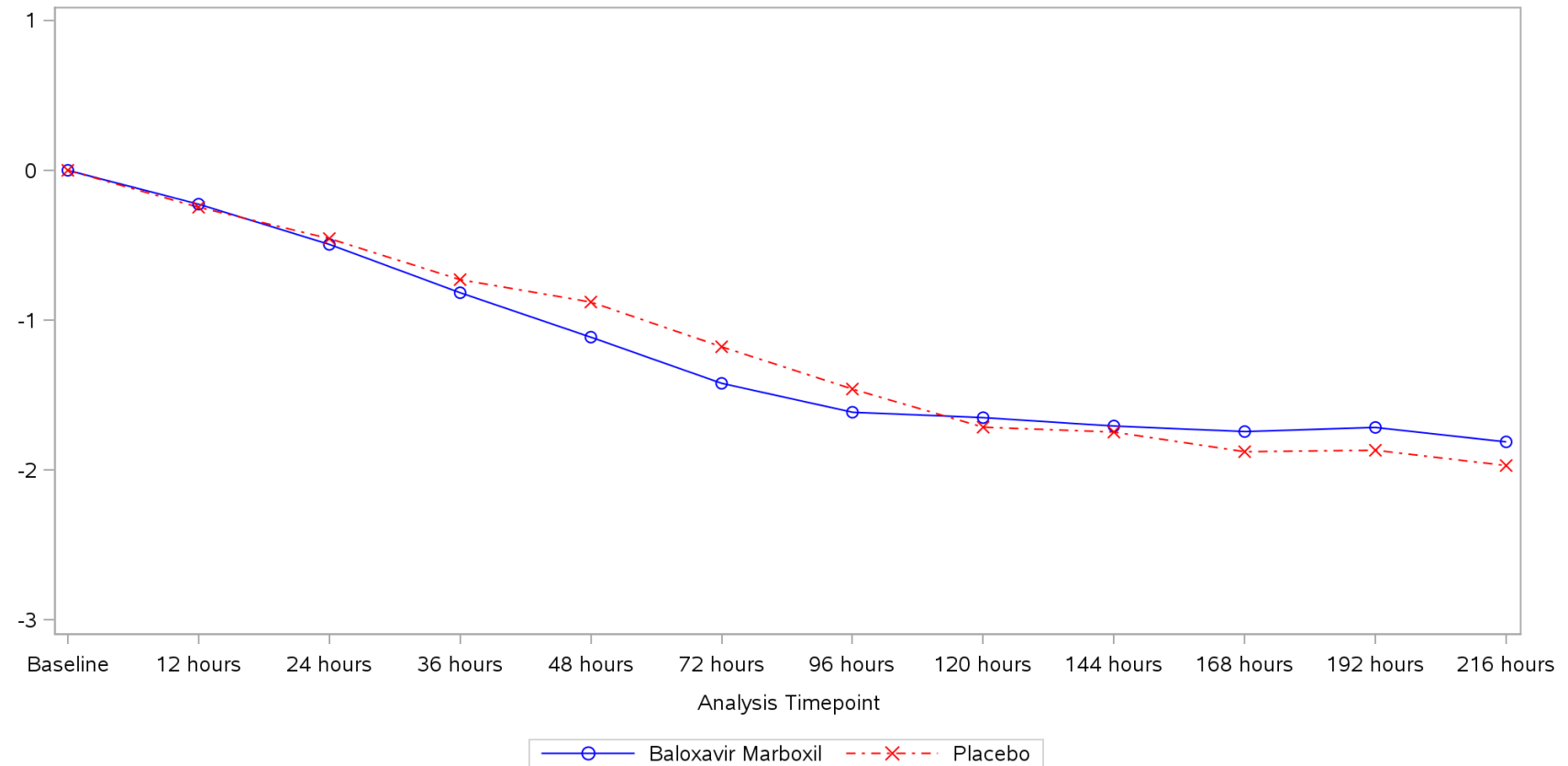
Aches or Pains of the Muscle or Joints  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
10SEP2020 17:09

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population Baloxavir Marboxil (40 mg) vs. Placebo, Body Weight < 80 kg**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40814**

Fatigue  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40814/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..40814/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_WGHT80\_ITTI.pdf  
10SEP2020 17:09

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

ENDPOINT: Change from Baseline in Composite Symptom Scores by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40815

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -2,33      | 3,87     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -2,47      | 3,62     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -4,73      | 4,04     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -3,67      | 3,90     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -6,77      | 3,87     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -5,02      | 4,12     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -7,83      | 3,80     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -6,07      | 4,06     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -9,57      | 3,66     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -8,12      | 4,08     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -10,59     | 3,55     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -9,53      | 3,74     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -11,08     | 3,40     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -10,71     | 3,64     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -11,65     | 3,46     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -11,16     | 3,41     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -11,87     | 3,44     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -11,63     | 3,44     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 406         | 91,0  | -11,94     | 3,47     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -12,01     | 3,67     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -12,21     | 3,29     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -12,50     | 3,64     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

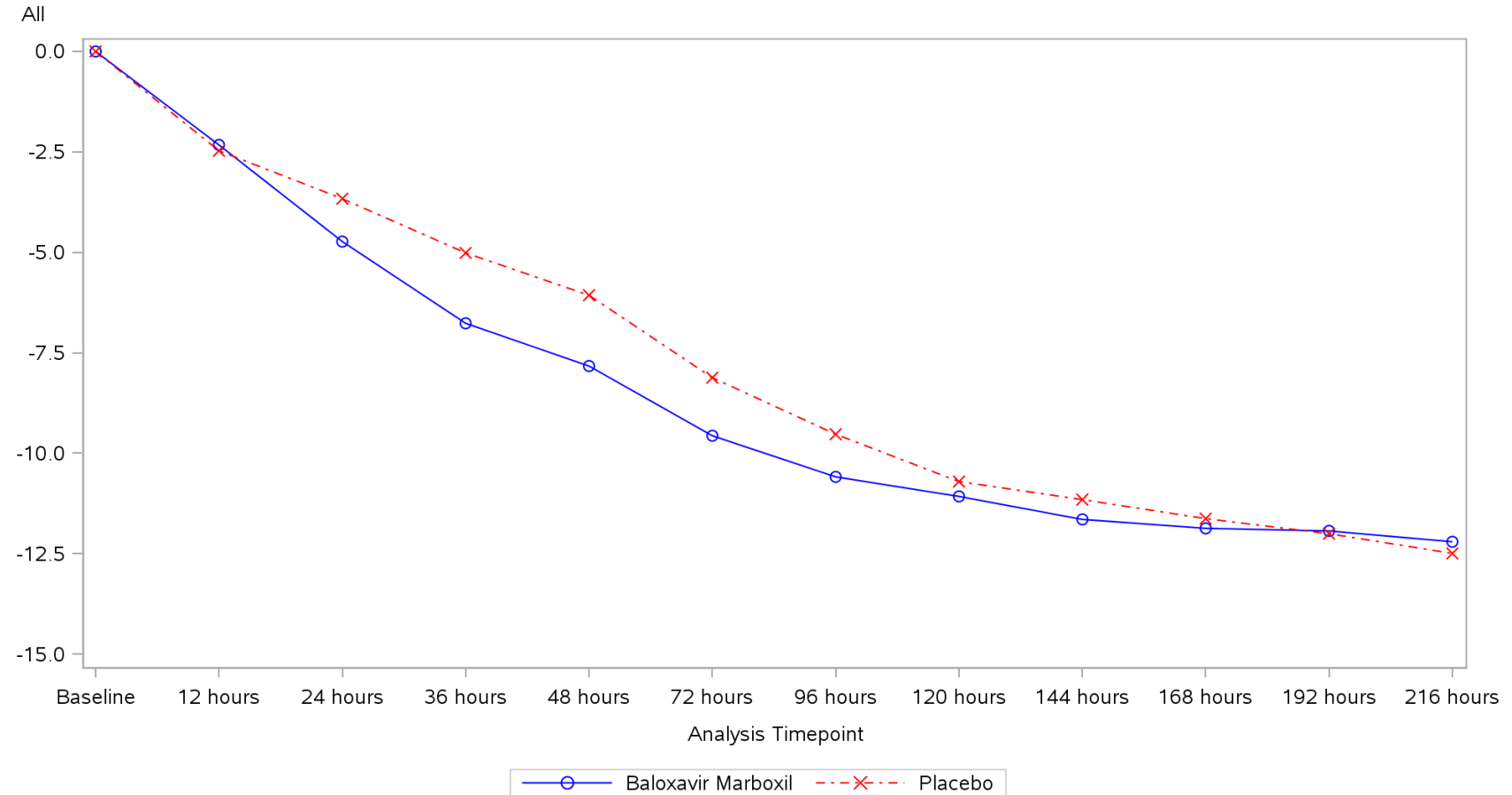
\_ mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_CSYM\_ITTIAC.xls

13AUG2020 10:18

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Composite Symptom Scores by Time Point**  
**STUDY: CV40815**



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_CSYM\_ITTIAC.pdf  
13AUG2020 10:00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40815  
 Compliance and Mean

Cough

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -0,23      | 0,80     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -0,17      | 0,69     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -0,37      | 0,81     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -0,28      | 0,71     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -0,57      | 0,82     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -0,36      | 0,80     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -0,64      | 0,85     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -0,46      | 0,81     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -0,85      | 0,87     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -0,66      | 0,87     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -0,99      | 0,87     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -0,84      | 0,82     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -1,10      | 0,88     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -1,05      | 0,79     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -1,24      | 0,85     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -1,15      | 0,85     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -1,29      | 0,88     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,24      | 0,84     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 407         | 91,3  | -1,33      | 0,89     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,36      | 0,80     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -1,34      | 0,90     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -1,33      | 0,81     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.xls

09SEP2020 18:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40815  
 Compliance and Mean

Sore Throat

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -0,15      | 0,85     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -0,17      | 0,78     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -0,35      | 0,95     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -0,22      | 0,85     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -0,56      | 0,93     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -0,32      | 0,87     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -0,70      | 0,93     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -0,49      | 0,87     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -0,93      | 0,93     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -0,70      | 0,92     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -1,12      | 0,91     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -0,90      | 0,91     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -1,23      | 0,93     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -1,05      | 0,93     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -1,31      | 0,92     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -1,15      | 0,86     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -1,34      | 0,88     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,20      | 0,85     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 407         | 91,3  | -1,38      | 0,89     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,29      | 0,85     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -1,42      | 0,89     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -1,32      | 0,85     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.xls

09SEP2020 18:56



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40815  
 Compliance and Mean

Headache

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -0,21      | 0,99     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -0,32      | 0,93     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -0,67      | 1,03     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -0,52      | 1,03     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -0,98      | 1,06     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -0,67      | 1,01     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -1,15      | 1,04     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -0,84      | 1,05     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -1,44      | 0,97     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -1,22      | 1,07     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -1,56      | 0,98     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -1,45      | 0,98     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -1,64      | 0,97     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -1,59      | 0,96     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -1,68      | 0,99     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -1,63      | 0,94     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -1,70      | 0,98     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,70      | 0,91     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 407         | 91,3  | -1,69      | 1,00     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,74      | 0,94     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -1,75      | 0,97     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -1,81      | 0,91     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.xls

09SEP2020 18:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40815  
 Compliance and Mean

Nasal Congestion

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -0,19      | 0,85     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -0,16      | 0,87     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -0,35      | 0,93     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -0,18      | 1,04     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -0,55      | 0,94     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -0,39      | 1,08     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -0,68      | 0,96     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -0,41      | 1,01     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -0,88      | 0,95     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -0,71      | 1,09     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -1,10      | 0,95     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -0,90      | 1,02     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -1,13      | 0,99     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -1,14      | 0,98     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -1,29      | 0,96     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -1,22      | 0,95     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -1,32      | 0,99     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,32      | 1,01     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 406         | 91,0  | -1,35      | 0,97     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,41      | 1,02     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -1,37      | 0,97     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -1,50      | 1,03     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.xls

09SEP2020 18:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40815  
 Compliance and Mean

Feeling Feverishness or Having Chills

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -0,68      | 1,01     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -0,78      | 0,91     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -1,29      | 1,02     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -1,12      | 1,02     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -1,70      | 0,94     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -1,49      | 1,00     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -1,93      | 0,91     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -1,70      | 0,98     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -2,16      | 0,81     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -2,01      | 0,84     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -2,21      | 0,79     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -2,22      | 0,77     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -2,24      | 0,73     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -2,34      | 0,74     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -2,27      | 0,73     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -2,37      | 0,72     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -2,28      | 0,74     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -2,42      | 0,67     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 406         | 91,0  | -2,28      | 0,72     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -2,42      | 0,68     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -2,31      | 0,72     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -2,48      | 0,69     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.xls

09SEP2020 18:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40815  
 Compliance and Mean

Aches or Pains of the Muscle or Joints

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -0,49      | 0,88     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -0,40      | 0,95     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -0,87      | 0,99     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -0,69      | 0,99     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -1,25      | 0,99     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -0,91      | 1,06     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -1,39      | 0,98     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -1,15      | 1,04     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -1,68      | 0,94     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -1,43      | 1,03     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -1,81      | 0,90     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -1,64      | 1,00     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -1,88      | 0,88     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -1,76      | 0,99     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -1,93      | 0,87     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -1,82      | 0,99     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -1,94      | 0,88     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,87      | 0,95     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 406         | 91,0  | -1,93      | 0,88     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,86      | 0,97     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -1,99      | 0,89     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -1,97      | 1,01     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - absolute values

Program: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/R07191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.xls

09SEP2020 18:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40815  
 Compliance and Mean

Fatigue

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=456) |       |             |       |            |          | Placebo (N=231) |       |             |       |            |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------|-------|------------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |             |       | Statistics |          | Patients        |       |             |       | Statistics |          |
| Name      | Level | in study_                  | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) | in study_       | %     | with value_ | %     | Mean_      | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |             |       |            |          |                 |       |             |       |            |          |
| Baseline  | n/a   | 456                        | 100,0 | 456         | 100,0 | 0,00       | 0,00     | 231             | 100,0 | 231         | 100,0 | 0,00       | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 456                        | 100,0 | 373         | 81,8  | -0,37      | 0,91     | 231             | 100,0 | 197         | 85,3  | -0,47      | 0,84     |
| 24 hours  | n/a   | 455                        | 99,8  | 445         | 97,8  | -0,84      | 0,97     | 231             | 100,0 | 218         | 94,4  | -0,64      | 0,91     |
| 36 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 361         | 79,7  | -1,16      | 0,96     | 230             | 99,6  | 195         | 84,8  | -0,87      | 0,98     |
| 48 hours  | n/a   | 453                        | 99,3  | 444         | 98,0  | -1,33      | 0,95     | 230             | 99,6  | 220         | 95,7  | -1,02      | 0,98     |
| 72 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 431         | 95,4  | -1,61      | 0,95     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -1,38      | 0,95     |
| 96 hours  | n/a   | 452                        | 99,1  | 429         | 94,9  | -1,79      | 0,89     | 227             | 98,3  | 216         | 95,2  | -1,57      | 0,91     |
| 120 hours | n/a   | 449                        | 98,5  | 415         | 92,4  | -1,87      | 0,84     | 227             | 98,3  | 212         | 93,4  | -1,76      | 0,85     |
| 144 hours | n/a   | 447                        | 98,0  | 404         | 90,4  | -1,93      | 0,88     | 227             | 98,3  | 199         | 87,7  | -1,81      | 0,82     |
| 168 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 403         | 90,4  | -1,99      | 0,82     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,88      | 0,82     |
| 192 hours | n/a   | 446                        | 97,8  | 406         | 91,0  | -1,97      | 0,84     | 227             | 98,3  | 197         | 86,8  | -1,93      | 0,86     |
| 216 hours | n/a   | 444                        | 97,4  | 224         | 50,5  | -2,02      | 0,85     | 227             | 98,3  | 111         | 48,9  | -2,07      | 0,78     |

\_ in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

\_ mean: descriptive statistics - absolute values

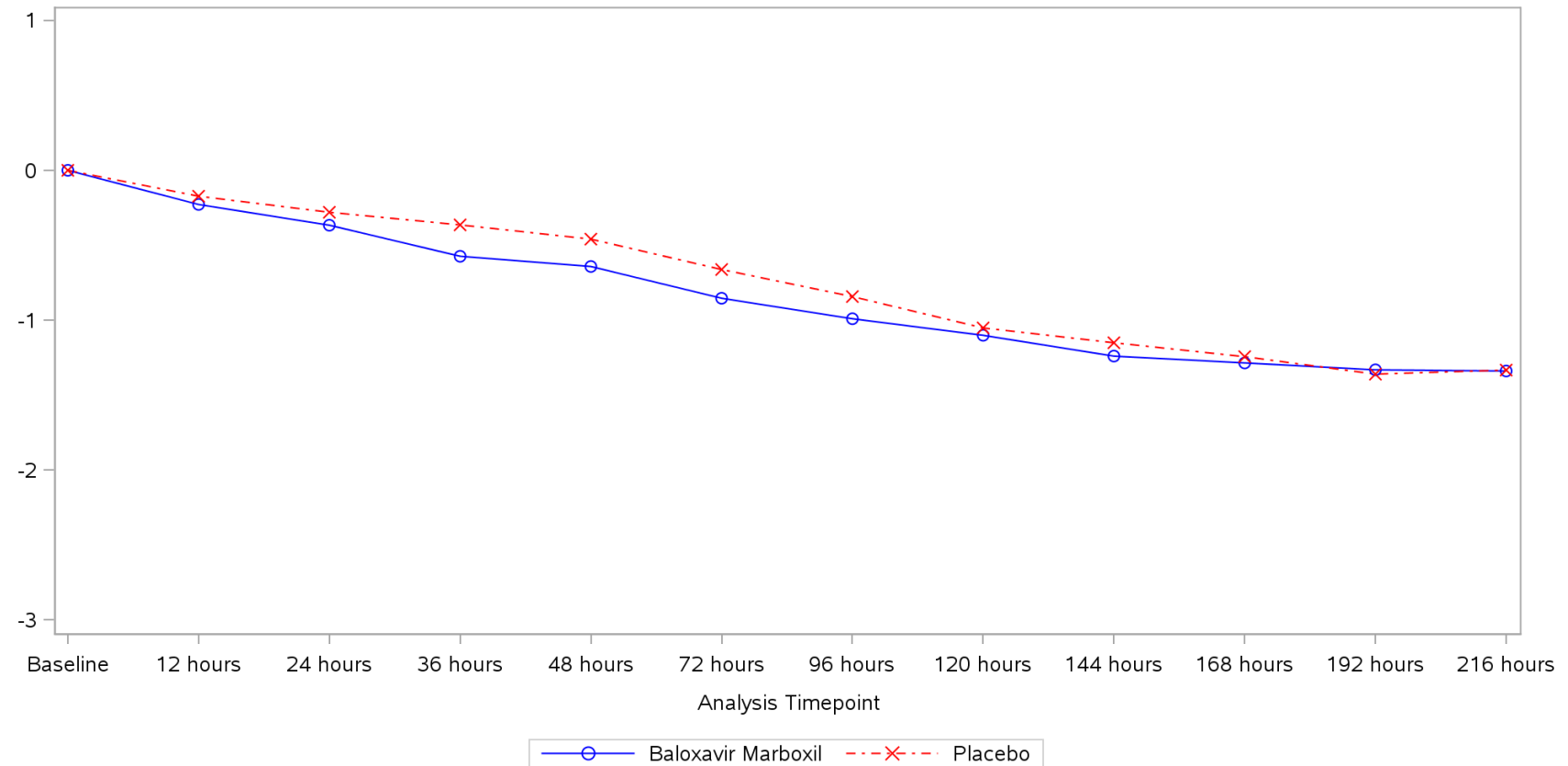
Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.xls

09SEP2020 18:56

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40815**

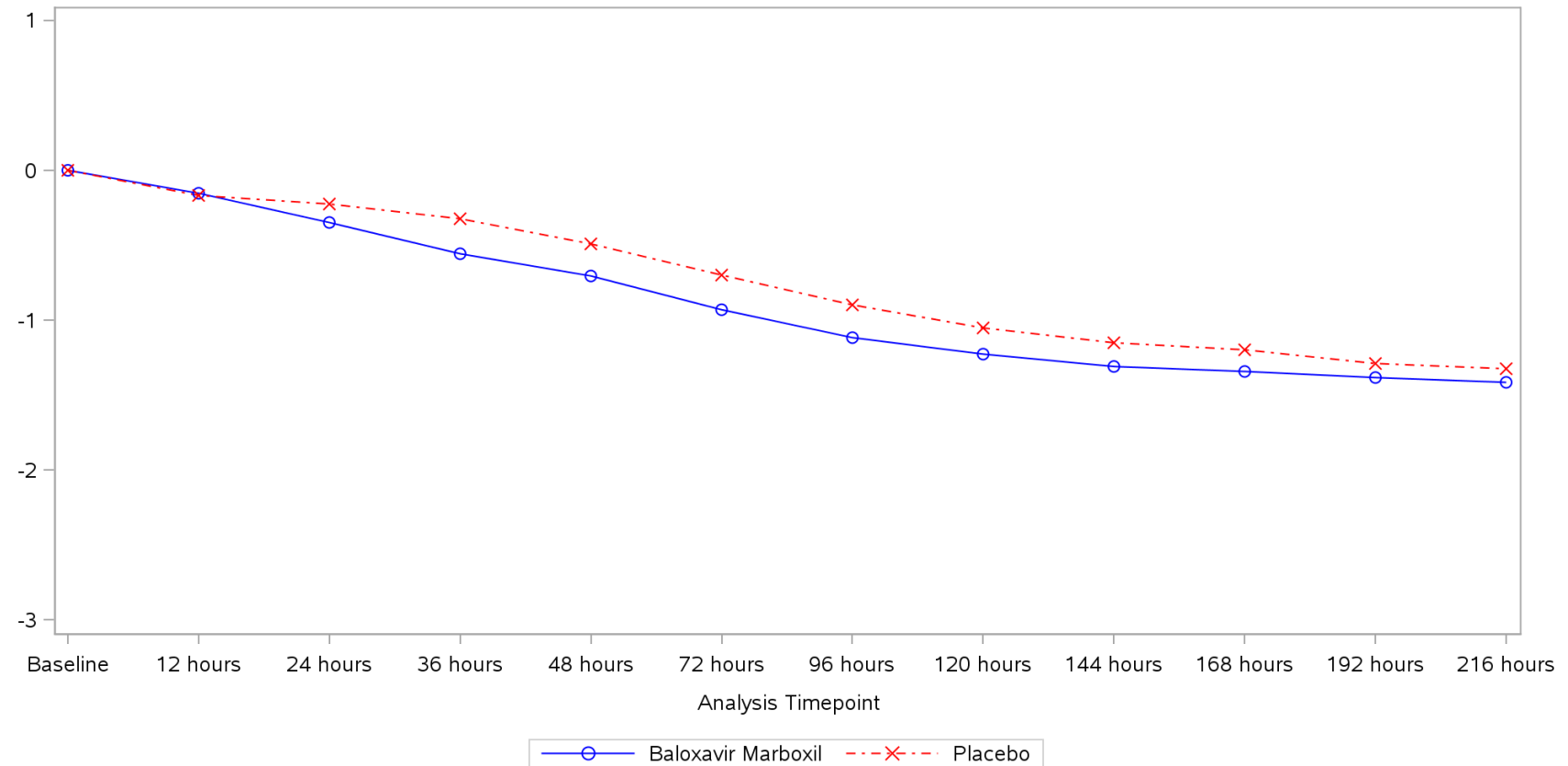
Cough  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..60/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.pdf  
09SEP2020 18:52

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40815**

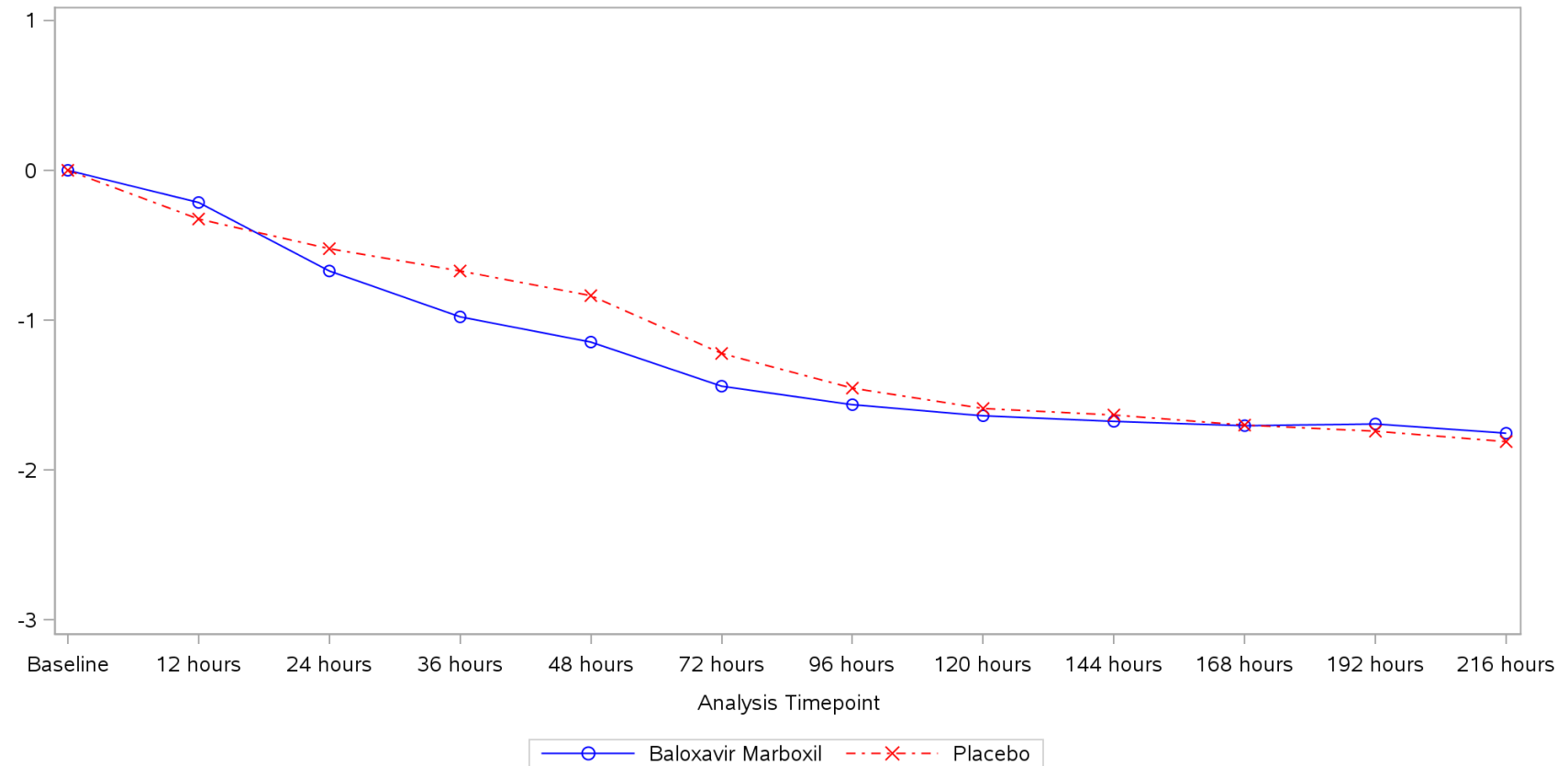
Sore Throat  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..60/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.pdf  
09SEP2020 18:52

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40815**

Headache  
All

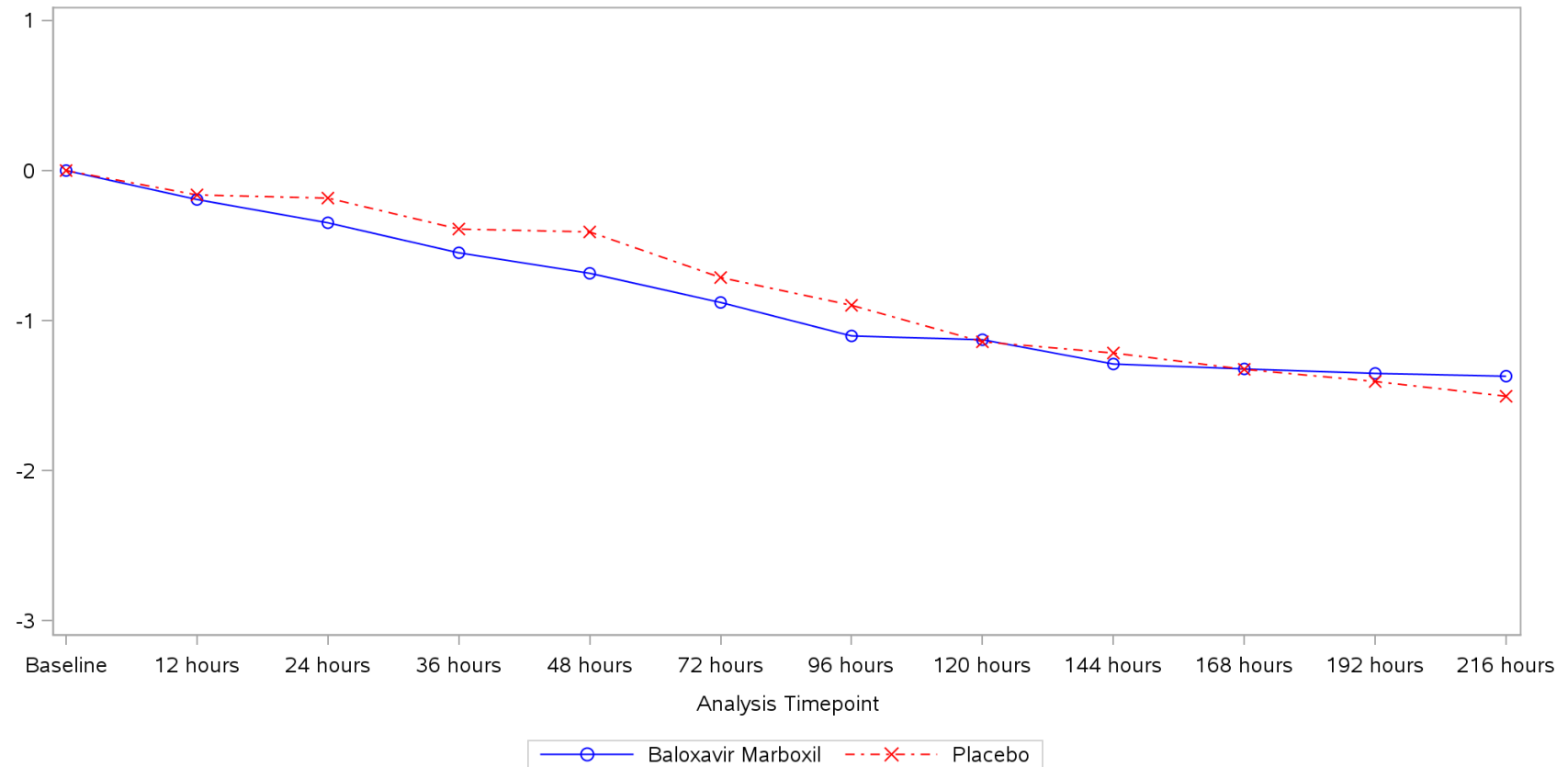


Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..60/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.pdf  
09SEP2020 18:52



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40815**

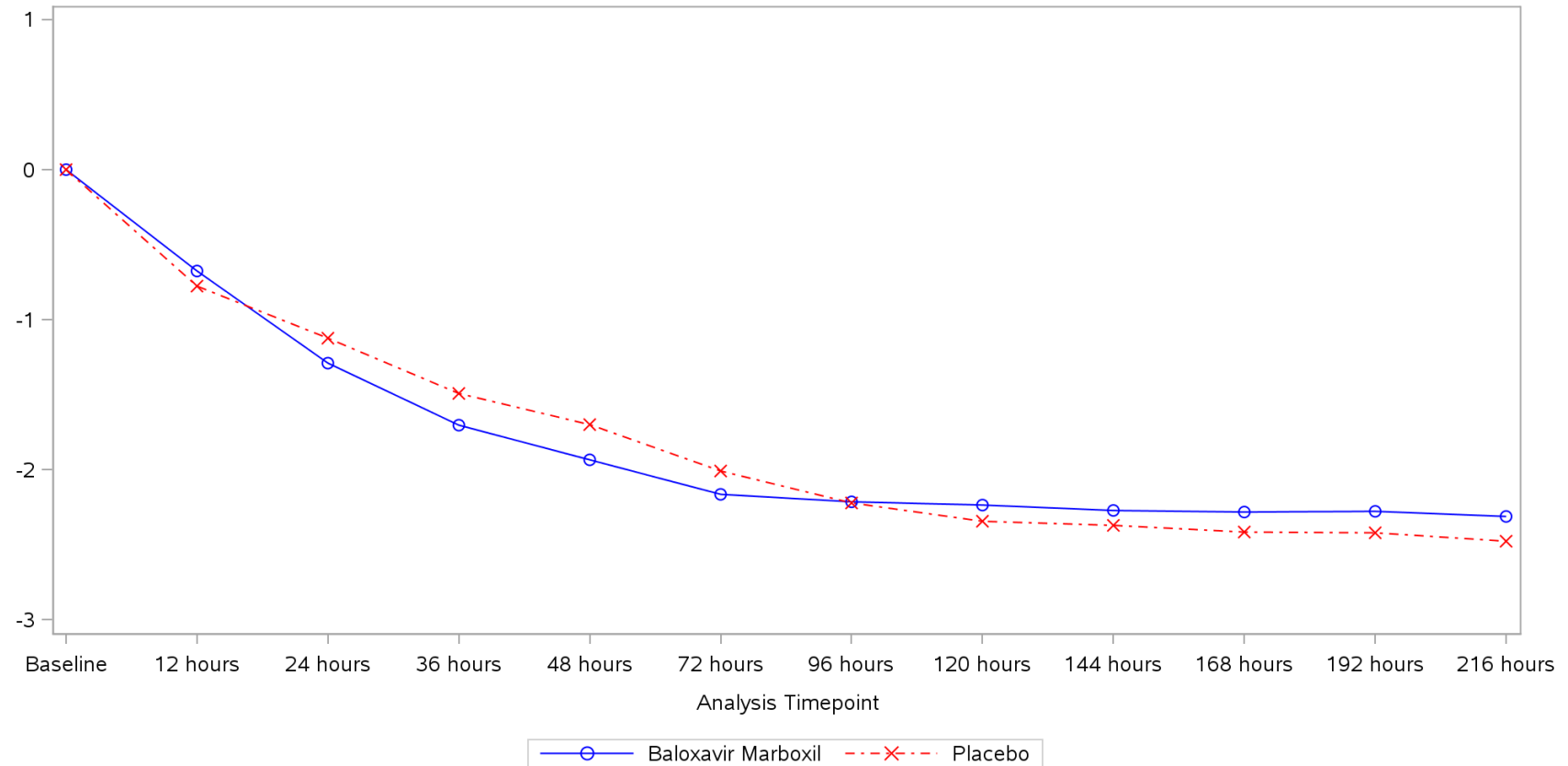
Nasal Congestion  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..60/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.pdf  
09SEP2020 18:52

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40815**

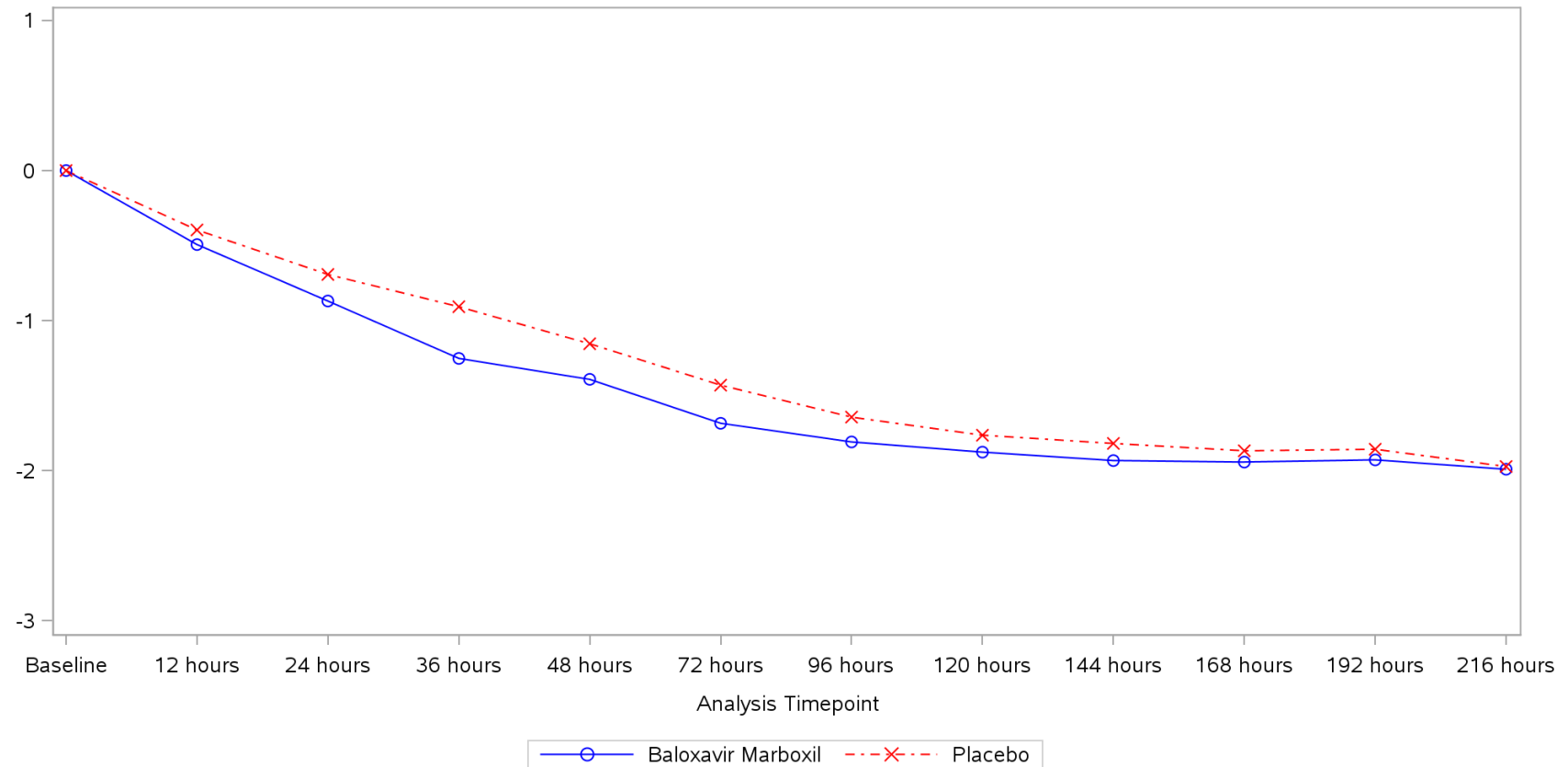
Feeling Feverishness or Having Chills  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..60/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.pdf  
09SEP2020 18:52

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40815**

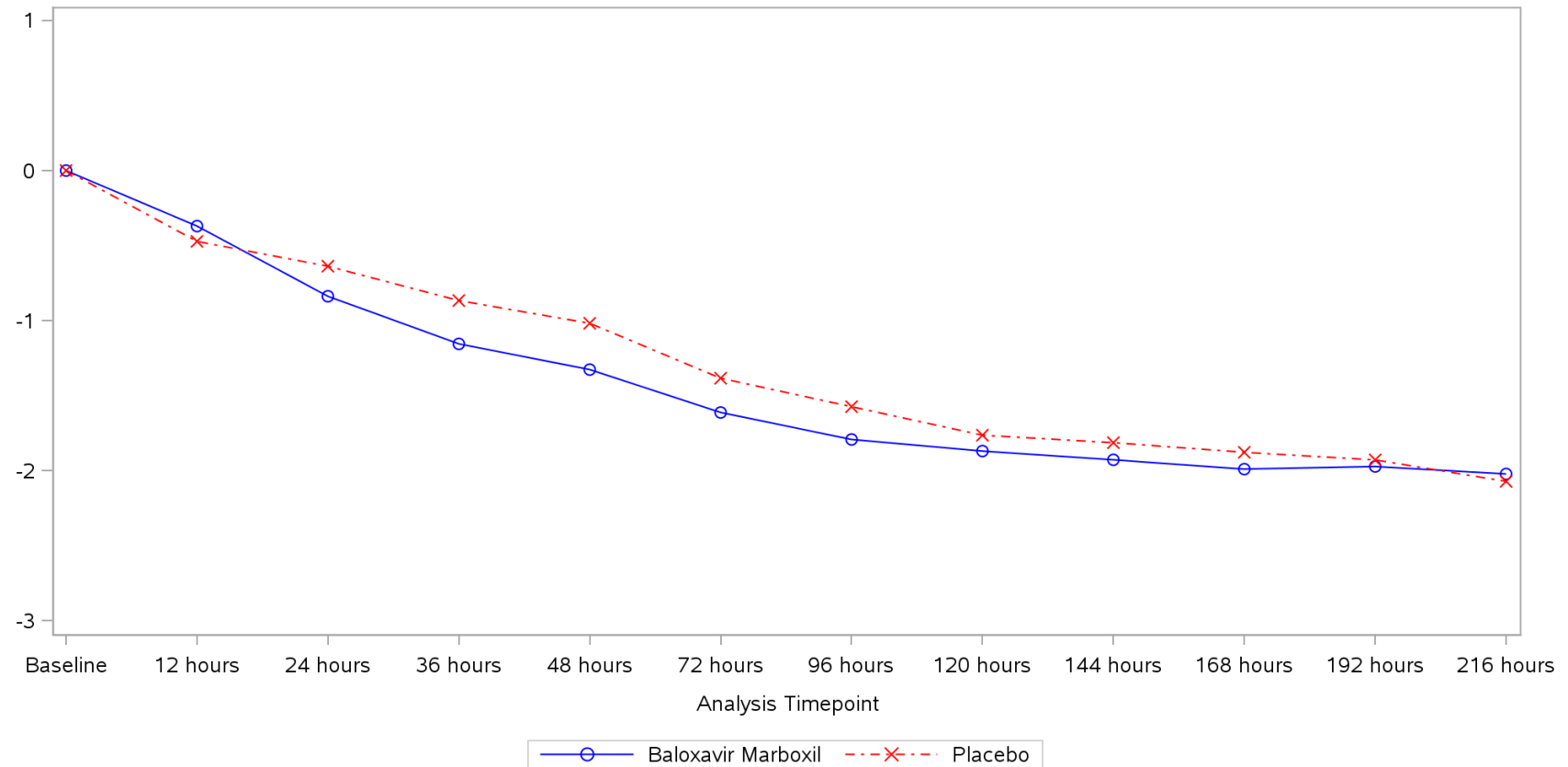
Aches or Pains of the Muscle or Joints  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..60/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.pdf  
09SEP2020 18:52

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40815**

Fatigue  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..60/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAC.pdf  
09SEP2020 18:52

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in Composite Symptom Scores by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 297                     | 76,5  | -2,71             | 3,87     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -2,50             | 3,69     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -4,53             | 4,17     | 389                   | 100,0 | 367                     | 94,3  | -4,46             | 4,23     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -6,11             | 4,25     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -6,27             | 4,38     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -7,07             | 4,32     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -7,11             | 4,29     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -8,75             | 4,23     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -8,78             | 4,17     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -9,84             | 4,24     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -9,66             | 4,24     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -10,72            | 4,22     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -10,67            | 4,20     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -11,32            | 4,06     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -11,04            | 4,06     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -11,59            | 4,07     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -11,38            | 4,11     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -11,79            | 4,11     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -11,83            | 3,89     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -12,13            | 4,07     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -11,94            | 4,21     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

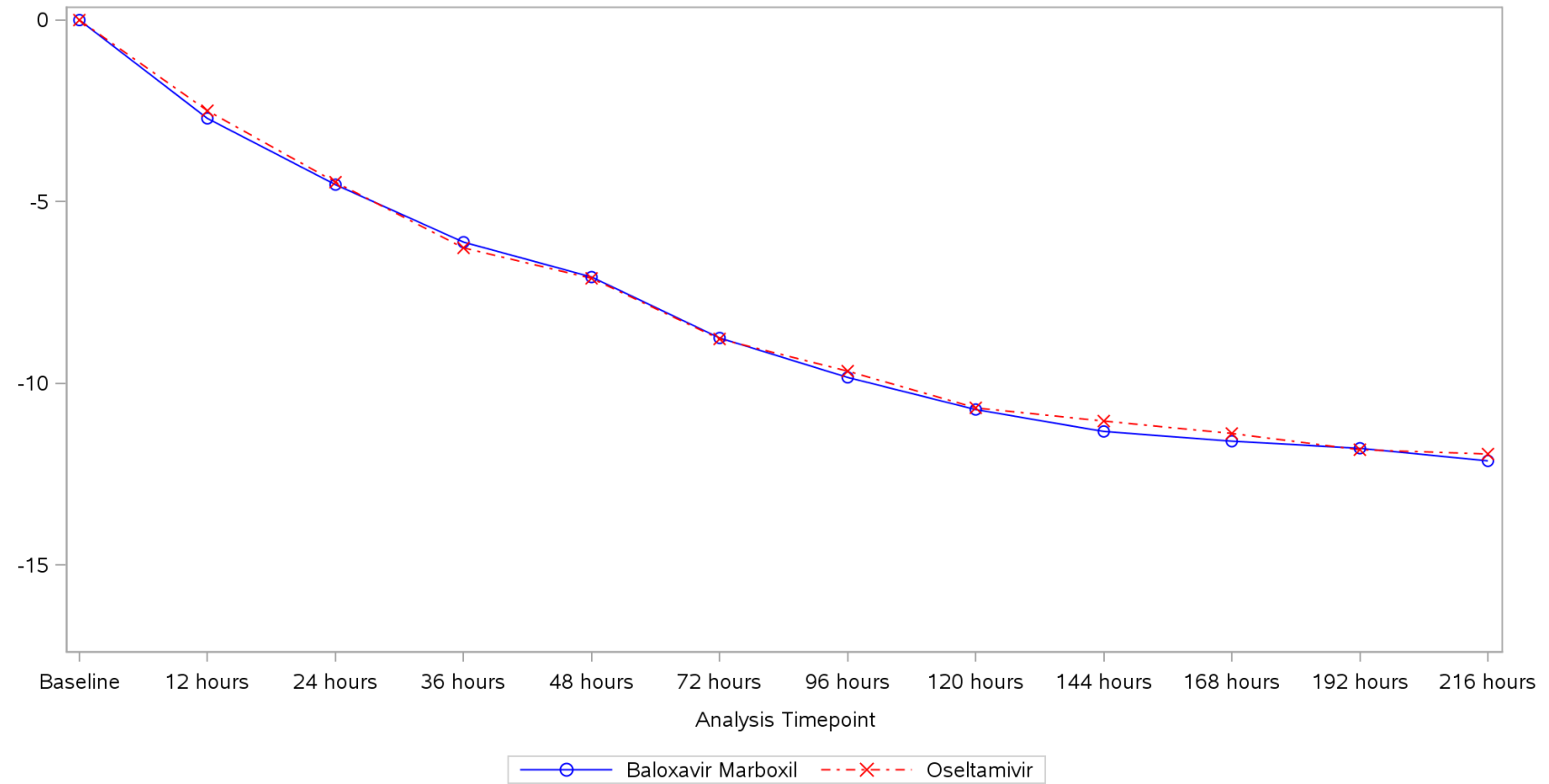
Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_CSYM\_ITTIAB.xls

11SEP2020 18:52

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Composite Symptom Scores by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_CSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:42

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40818  
 Compliance and Mean

Cough

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 298                     | 76,8  | -0,30             | 0,81     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -0,20             | 0,74     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -0,50             | 0,86     | 389                   | 100,0 | 368                     | 94,6  | -0,48             | 0,79     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -0,72             | 0,89     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -0,60             | 0,80     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -0,79             | 0,91     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -0,69             | 0,84     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -0,96             | 0,91     | 381                   | 97,9  | 352                     | 92,4  | -0,86             | 0,84     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -1,10             | 0,92     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -0,97             | 0,86     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -1,20             | 0,95     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -1,10             | 0,93     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -1,36             | 0,95     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -1,15             | 0,88     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -1,38             | 0,92     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -1,26             | 0,87     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -1,47             | 0,93     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -1,34             | 0,87     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -1,50             | 0,94     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -1,37             | 0,89     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline  
 with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.xls  
 11SEP2020 18:55

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

Sore Throat

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 298                     | 76,8  | -0,31             | 0,89     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -0,23             | 0,79     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -0,41             | 0,95     | 389                   | 100,0 | 368                     | 94,6  | -0,43             | 0,93     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -0,61             | 0,94     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -0,61             | 0,94     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -0,73             | 0,98     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -0,71             | 0,94     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -0,96             | 0,96     | 381                   | 97,9  | 351                     | 92,1  | -1,00             | 0,96     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -1,09             | 0,97     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -1,07             | 0,98     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -1,23             | 0,97     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -1,20             | 1,00     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -1,29             | 0,96     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -1,23             | 1,02     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -1,37             | 1,01     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -1,31             | 1,01     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -1,40             | 0,97     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -1,38             | 0,96     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -1,46             | 1,00     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -1,43             | 1,01     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.xls

11SEP2020 18:55



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

## Headache

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 298                     | 76,8  | -0,28             | 0,97     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -0,37             | 0,93     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -0,56             | 1,04     | 389                   | 100,0 | 368                     | 94,6  | -0,61             | 1,05     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -0,81             | 0,99     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -0,93             | 1,01     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -0,98             | 1,03     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -1,06             | 1,00     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -1,19             | 1,04     | 381                   | 97,9  | 351                     | 92,1  | -1,32             | 1,03     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -1,33             | 1,01     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -1,41             | 1,04     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -1,45             | 1,06     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -1,57             | 1,01     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -1,54             | 1,02     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -1,61             | 0,97     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -1,54             | 1,01     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -1,62             | 1,00     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -1,54             | 0,99     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -1,69             | 0,98     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -1,59             | 1,02     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -1,70             | 0,97     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.xls

11SEP2020 18:55

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

Nasal Congestion

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 298                     | 76,8  | -0,26             | 0,93     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -0,19             | 0,86     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -0,42             | 0,96     | 389                   | 100,0 | 368                     | 94,6  | -0,40             | 0,97     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -0,48             | 0,99     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -0,56             | 1,04     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -0,59             | 1,03     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -0,67             | 1,05     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -0,80             | 1,01     | 381                   | 97,9  | 351                     | 92,1  | -0,83             | 1,01     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -0,99             | 1,03     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -0,97             | 1,03     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -1,10             | 1,07     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -1,11             | 0,97     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -1,21             | 1,01     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -1,21             | 0,98     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -1,23             | 0,99     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -1,28             | 1,01     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -1,29             | 1,04     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -1,35             | 0,99     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -1,28             | 1,01     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -1,37             | 1,06     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.xls

11SEP2020 18:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40818  
 Compliance and Mean

Feeling Feverishness or Having Chills

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 297                     | 76,5  | -0,67             | 0,97     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -0,70             | 0,98     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -1,11             | 0,99     | 389                   | 100,0 | 367                     | 94,3  | -1,07             | 1,03     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -1,42             | 1,00     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -1,45             | 0,98     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -1,63             | 0,99     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -1,63             | 0,95     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -1,90             | 0,86     | 381                   | 97,9  | 351                     | 92,1  | -1,88             | 0,94     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -2,05             | 0,83     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -2,01             | 0,89     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -2,15             | 0,78     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -2,16             | 0,81     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -2,20             | 0,74     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -2,17             | 0,81     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -2,20             | 0,75     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -2,17             | 0,78     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -2,21             | 0,73     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -2,21             | 0,78     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -2,25             | 0,71     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -2,16             | 0,78     |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline  
 with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.xls  
 11SEP2020 18:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B  
 ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point  
 MODEL: --  
 STUDY: CV40818  
 Compliance and Mean

Aches or Pains of the Muscle or Joints

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 297                     | 76,5  | -0,48             | 0,87     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -0,45             | 0,97     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -0,76             | 0,98     | 389                   | 100,0 | 367                     | 94,3  | -0,80             | 0,97     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -1,05             | 1,02     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -1,11             | 1,01     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -1,21             | 1,02     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -1,24             | 1,00     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -1,49             | 1,00     | 381                   | 97,9  | 351                     | 92,1  | -1,54             | 0,96     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -1,66             | 1,00     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -1,70             | 0,97     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -1,82             | 0,97     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -1,85             | 0,96     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -1,89             | 0,97     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -1,89             | 0,92     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -1,96             | 0,96     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -1,93             | 0,91     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -1,94             | 0,95     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -1,98             | 0,88     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -1,99             | 0,96     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -1,95             | 0,87     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline  
 with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.xls  
 11SEP2020 18:55

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point

MODEL: --

STUDY: CV40818

Compliance and Mean

Fatigue

|           |       | Baloxavir Marboxil (N=388) |       |                         |       |                   |          | Oseltamivir (N=389)   |       |                         |       |                   |          |
|-----------|-------|----------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------|----------|
|           |       | Patients                   |       |                         |       | Statistics        |          | Patients              |       |                         |       | Statistics        |          |
| Name      | Level | in study <sup>1</sup>      | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) | in study <sup>1</sup> | %     | with value <sup>1</sup> | %     | Mean <sup>2</sup> | SD(Mean) |
| All       |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |
| Baseline  | n/a   | 388                        | 100,0 | 388                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     | 389                   | 100,0 | 389                     | 100,0 | 0,00              | 0,00     |
| 12 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 297                     | 76,5  | -0,42             | 0,89     | 389                   | 100,0 | 307                     | 78,9  | -0,35             | 0,86     |
| 24 hours  | n/a   | 388                        | 100,0 | 357                     | 92,0  | -0,76             | 0,88     | 389                   | 100,0 | 367                     | 94,3  | -0,66             | 0,91     |
| 36 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 304                     | 79,0  | -1,02             | 0,92     | 384                   | 98,7  | 300                     | 78,1  | -1,01             | 0,96     |
| 48 hours  | n/a   | 385                        | 99,2  | 363                     | 94,3  | -1,14             | 0,98     | 382                   | 98,2  | 363                     | 95,0  | -1,10             | 0,97     |
| 72 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 359                     | 93,7  | -1,45             | 0,94     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -1,36             | 0,94     |
| 96 hours  | n/a   | 383                        | 98,7  | 352                     | 91,9  | -1,61             | 0,98     | 381                   | 97,9  | 350                     | 91,9  | -1,53             | 0,90     |
| 120 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 358                     | 93,7  | -1,76             | 0,98     | 376                   | 96,7  | 333                     | 88,6  | -1,68             | 0,89     |
| 144 hours | n/a   | 382                        | 98,5  | 347                     | 90,8  | -1,84             | 0,94     | 376                   | 96,7  | 330                     | 87,8  | -1,78             | 0,88     |
| 168 hours | n/a   | 381                        | 98,2  | 342                     | 89,8  | -1,91             | 0,92     | 375                   | 96,4  | 333                     | 88,8  | -1,82             | 0,90     |
| 192 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 341                     | 89,7  | -1,93             | 0,91     | 374                   | 96,1  | 327                     | 87,4  | -1,88             | 0,87     |
| 216 hours | n/a   | 380                        | 97,9  | 197                     | 51,8  | -2,05             | 0,89     | 374                   | 96,1  | 178                     | 47,6  | -1,98             | 0,85     |
|           |       |                            |       |                         |       |                   |          |                       |       |                         |       |                   |          |

<sup>1</sup> in study: number of subjects in study at respective visit; % based on baseline

with value: number of subjects in study and with value at respective visit - used for the calculation of the mean and SD; % based on patients in study at respective visit

<sup>2</sup> mean: descriptive statistics - change from baseline

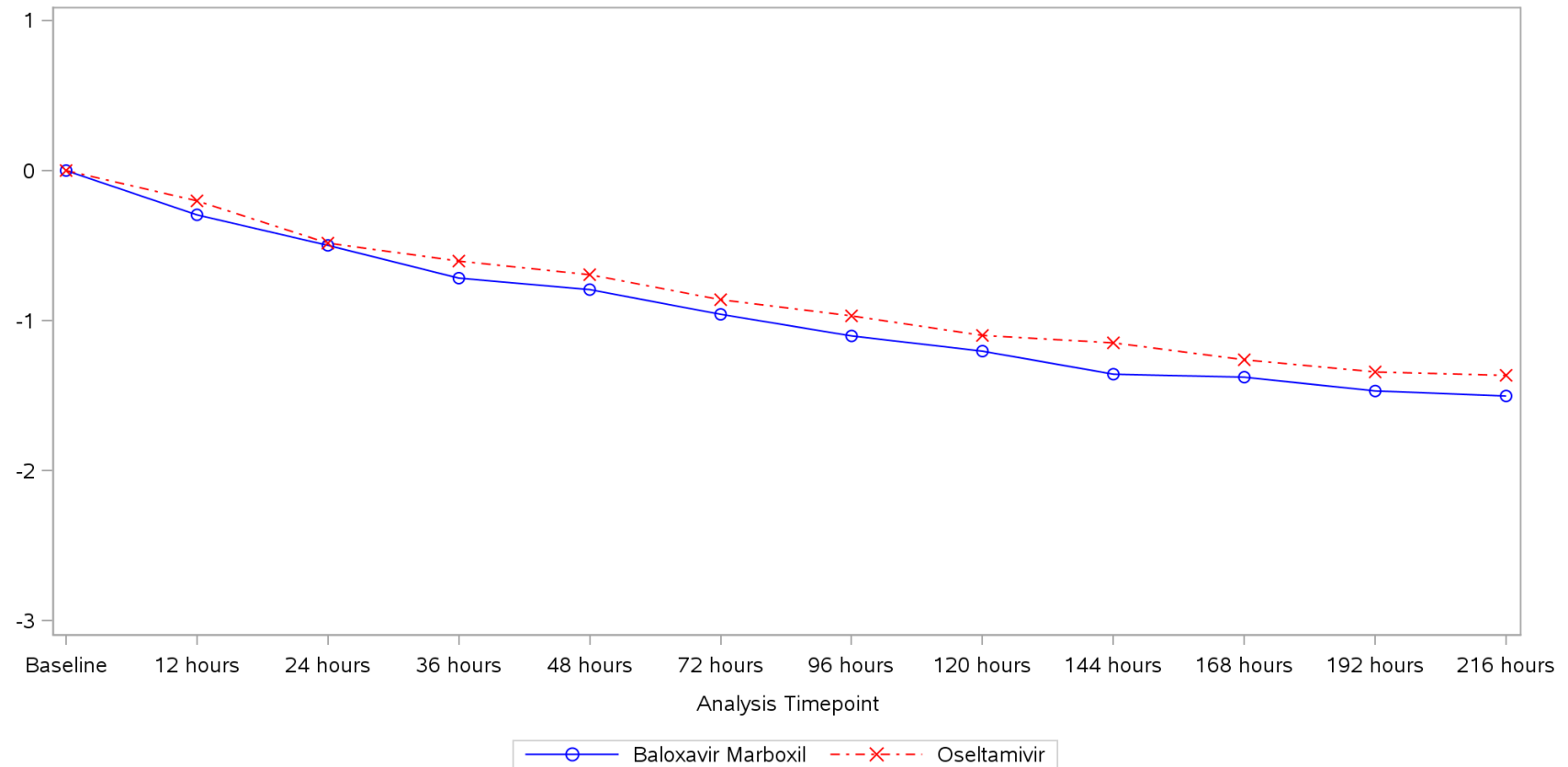
Program: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/t\_eff\_mean2.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_eff\_mean2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.xls

11SEP2020 18:55

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

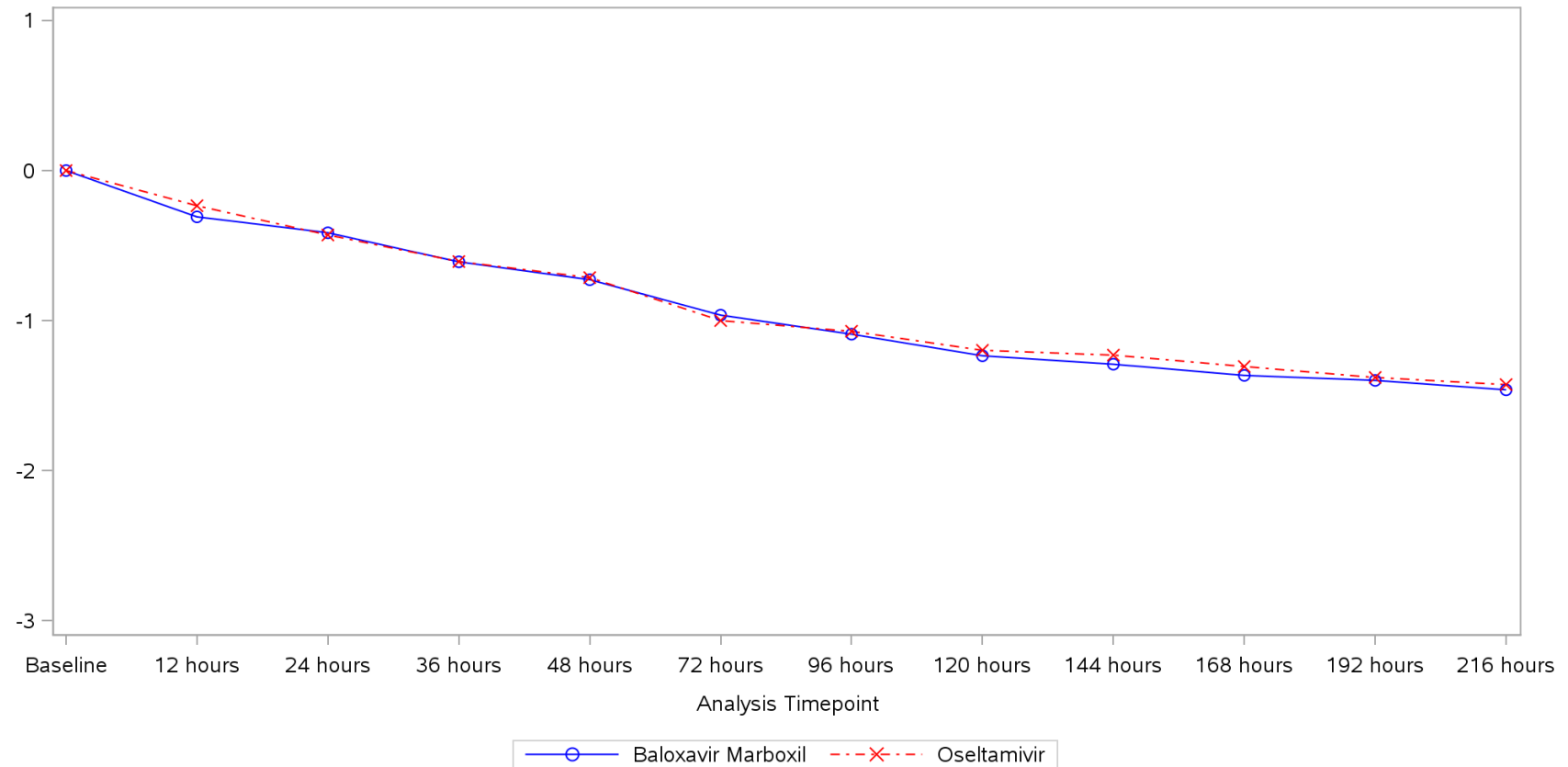
Cough  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:45

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

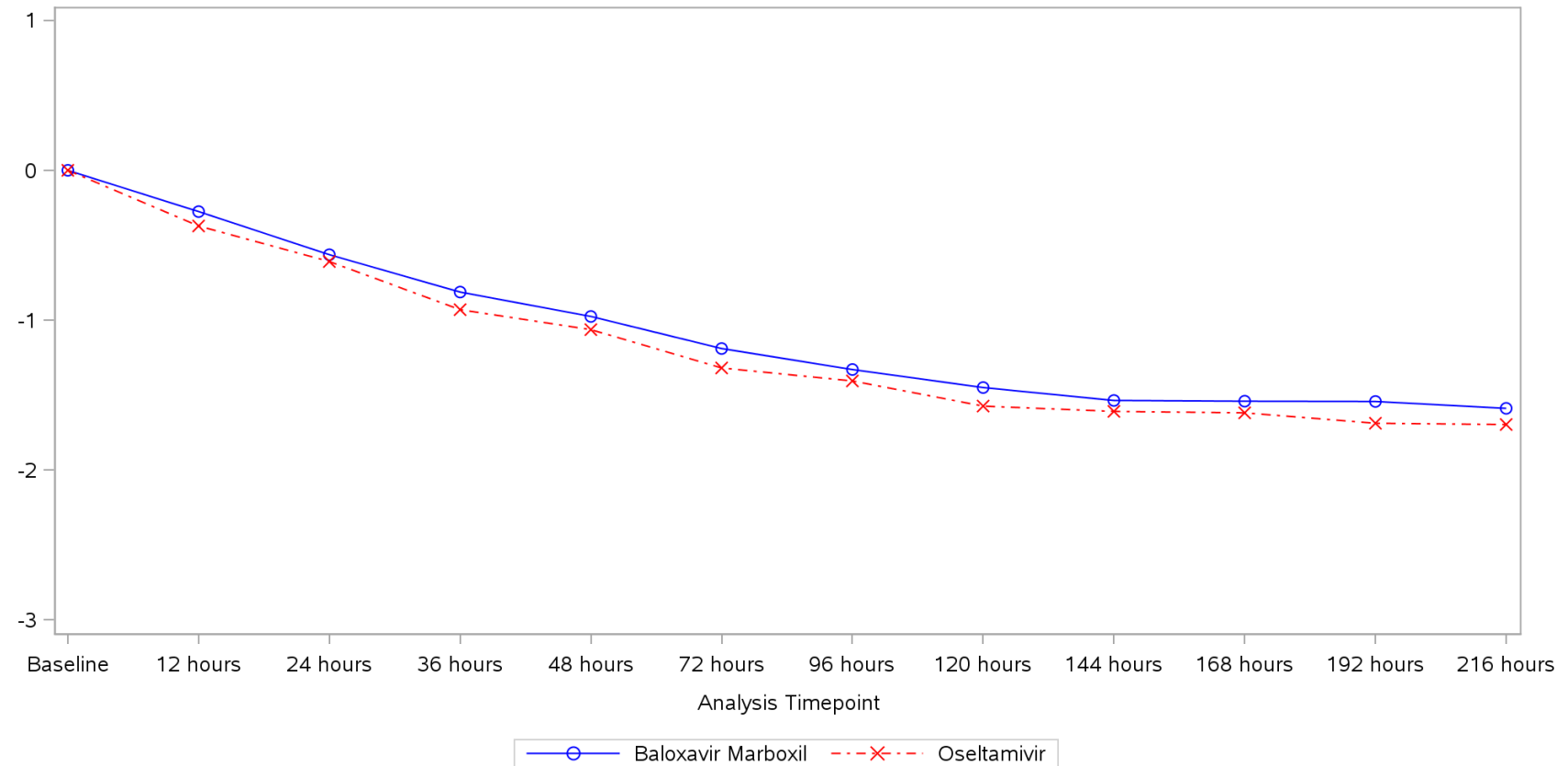
Sore Throat  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:45

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

Headache  
All

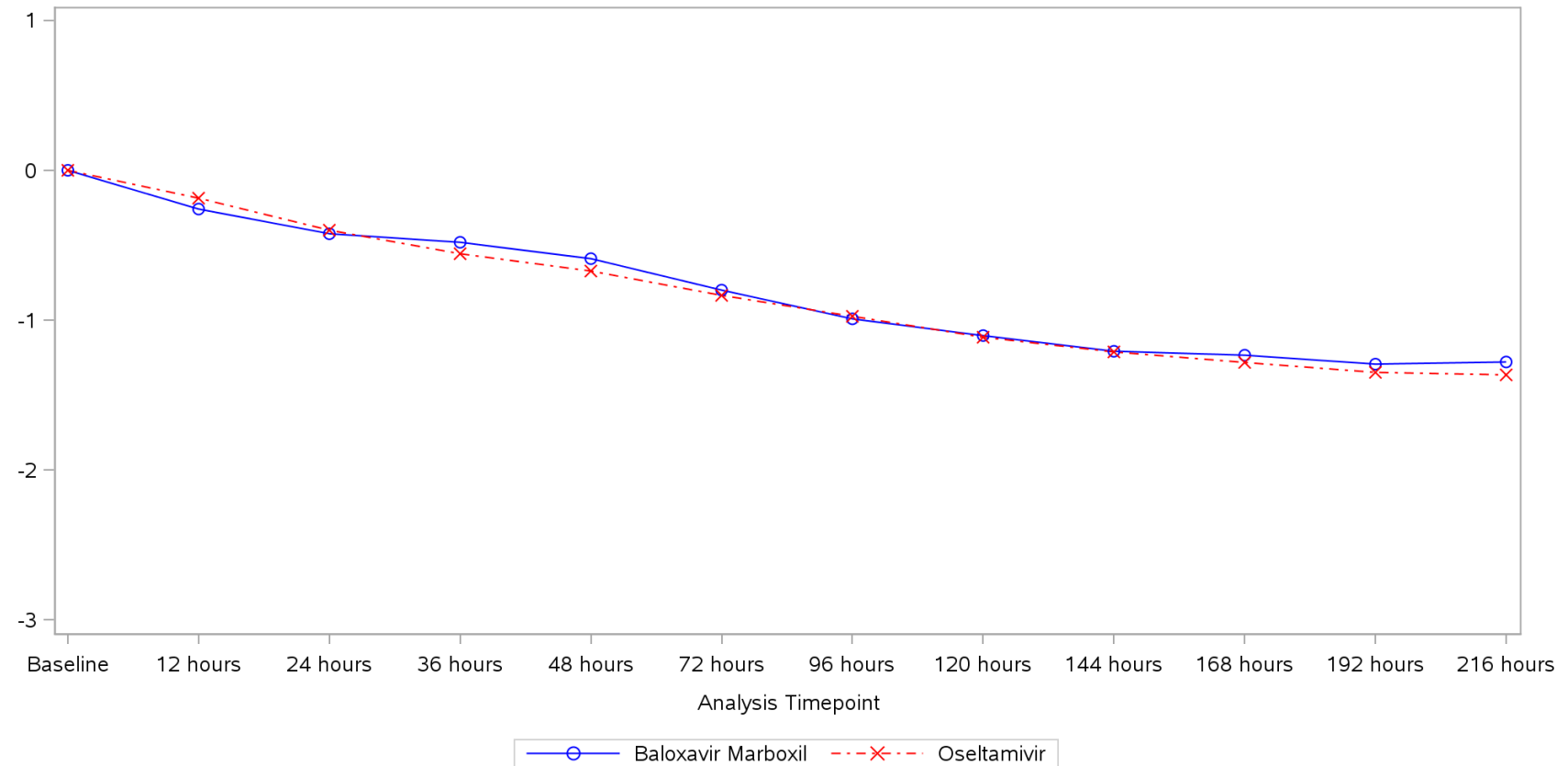


Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:45



**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

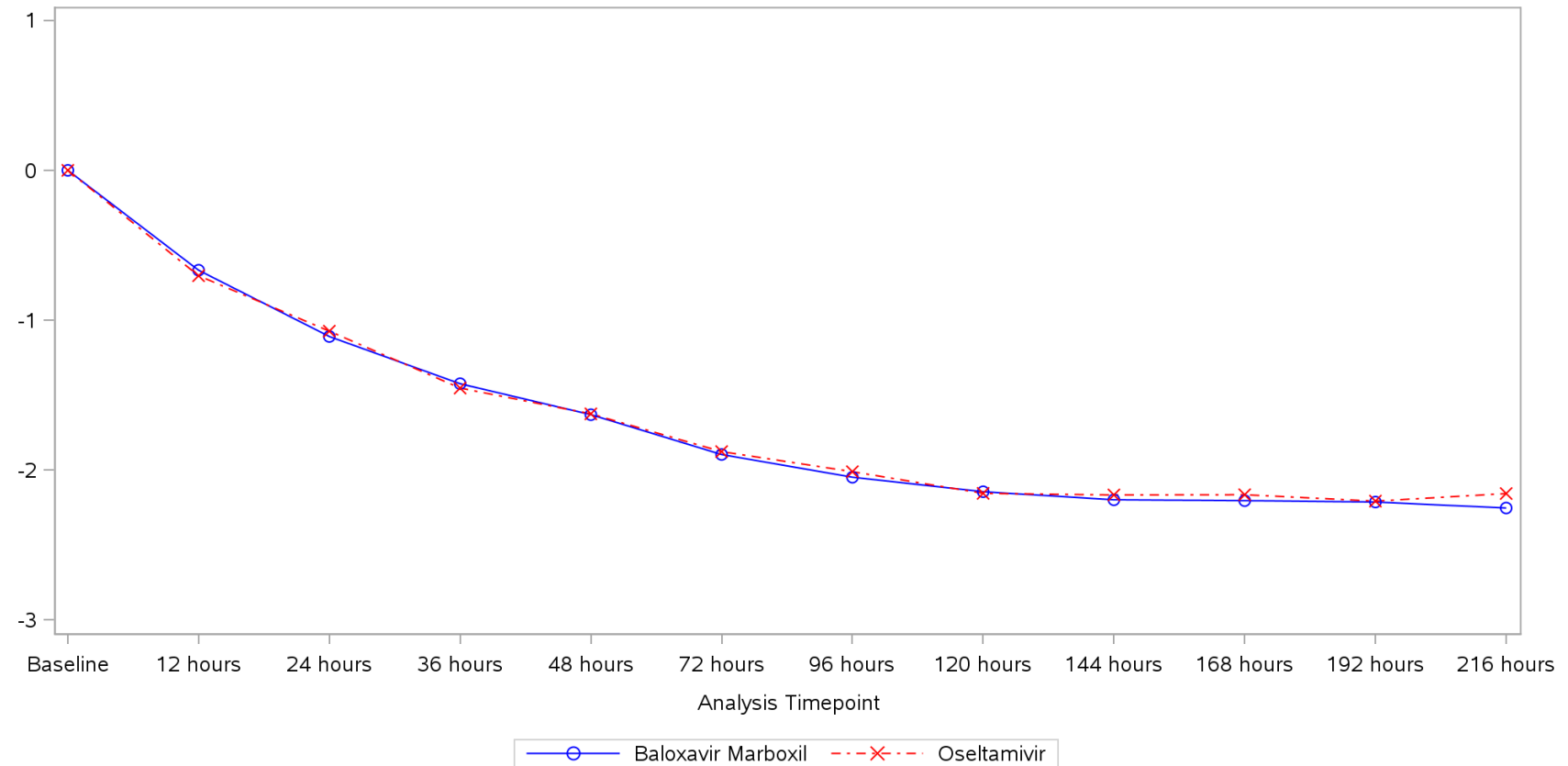
Nasal Congestion  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:45

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

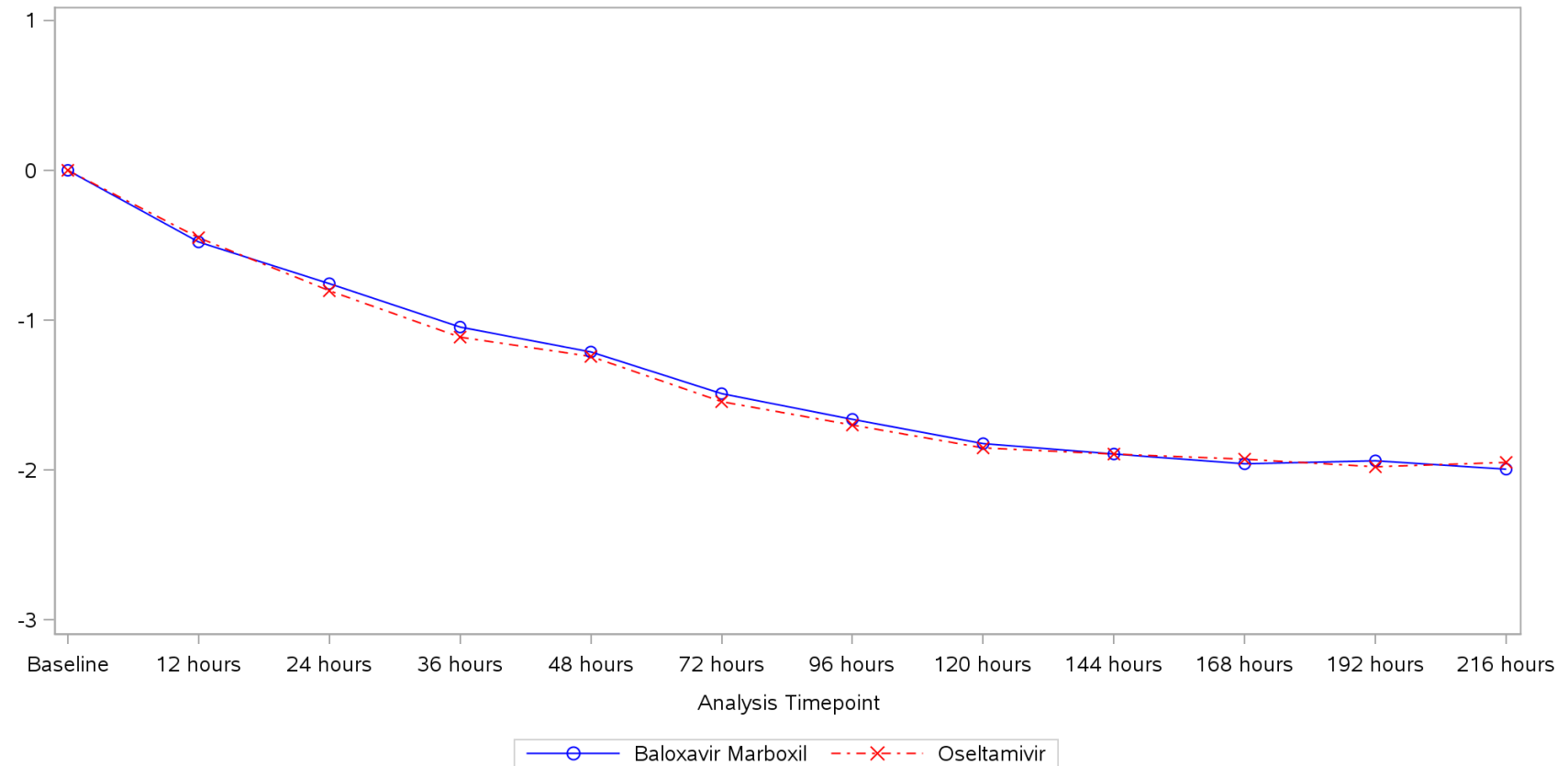
Feeling Feverishness or Having Chills  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:45

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

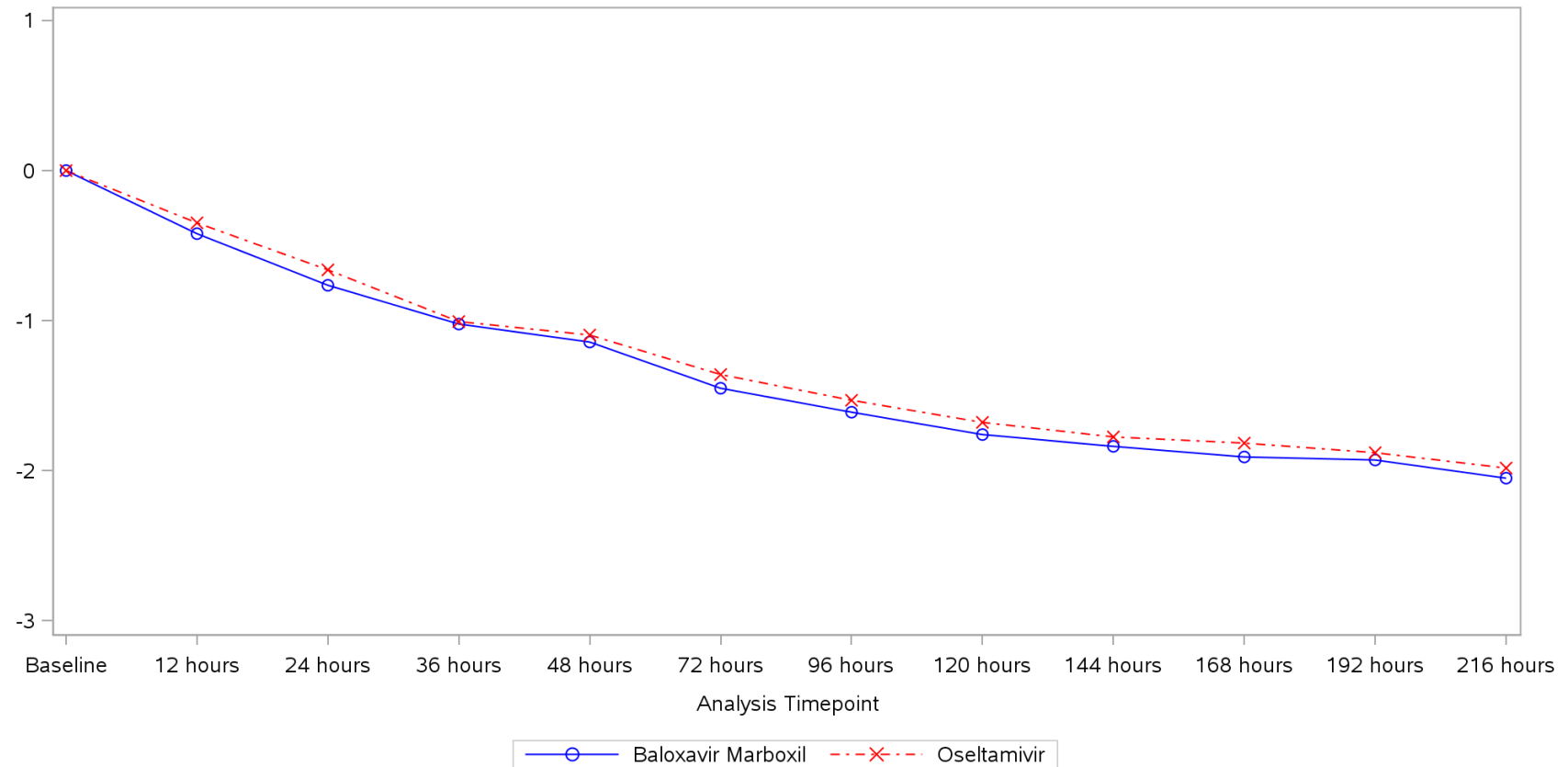
Aches or Pains of the Muscle or Joints  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:45

**POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B**  
**ENDPOINT: Change from Baseline in Individual Symptoms by Time Point**  
**STUDY: CV40818**

Fatigue  
All



Program: ..es/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_Base/prod/program/g\_mean\_plot2.sas  
Output: ..0/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/g\_mean\_plot2\_sg\_INDSYM\_ITTIAB.pdf  
11SEP2020 18:45

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. C

STUDY: CV40815

Number of Centers/Countries/Geographical Regions with &lt;10, &gt;=10 Patients per Arm

|                            | Center |       |                          |                       | Country |       |                          |                       | Geographical region |       |                          |                       |
|----------------------------|--------|-------|--------------------------|-----------------------|---------|-------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------|--------------------------|-----------------------|
|                            | n      | %     | n of patients randomized | % randomized patients | n       | %     | n of patients randomized | % randomized patients | n                   | %     | n of patients randomized | % randomized patients |
| Overall                    | 178    | 100,0 | 687                      | 100,0                 | 2       | 100,0 | 687                      | 100,0                 | 2                   | 100,0 | 687                      | 100,0                 |
| with <10 patients per arm  | 178    | 100,0 | 687                      | 100,0                 | 0       | NE    | NE                       | NE                    | 0                   | NE    | NE                       | NE                    |
| with >=10 patients per arm | 0      | NE    | NE                       | NE                    | 2       | 100,0 | 687                      | 100,0                 | 2                   | 100,0 | 687                      | 100,0                 |

'<10 patients' category if at least one treatment arm has <10 patients; '>=10 patients' category if all treatment arms have >=10 patients.

Geographical regions: Japan/Asia, Rest of the world

'n': Number of centers/countries/regions; "%": Percent of centers/countries/regions compared to overall number of centers/countries/regions

'n of patients randomized': Number of patients randomized in the corresponding category (e.g. Number of patients randomized in centers with <10 pts per arm)

'% randomized patients': Percent of randomized patients compared to overall number of randomized patients (e.g. % of randomized patients in centers with <10 patients per arm compared to overall number of randomized patients)

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_center.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40815/data\_analysis/ACE\_CSRFinal/prod/output/t\_center\_ITTIAC.xls

02JUL2020 17:10

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

POPULATION: Intent to Treat Infected Population A vs. B

STUDY: CV40818

Number of Centers/Countries/Geographical Regions with &lt;10, &gt;=10 Patients per Arm

|                            | Center |       |                          |                       | Country |       |                          |                       | Geographical region |       |                          |                       |
|----------------------------|--------|-------|--------------------------|-----------------------|---------|-------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------|--------------------------|-----------------------|
|                            | n      | %     | n of patients randomized | % randomized patients | n       | %     | n of patients randomized | % randomized patients | n                   | %     | n of patients randomized | % randomized patients |
| Overall                    | 249    | 100,0 | 777                      | 100,0                 | 16      | 100,0 | 777                      | 100,0                 | 2                   | 100,0 | 777                      | 100,0                 |
| with <10 patients per arm  | 248    | 99,6  | 753                      | 96,9                  | 12      | 75,0  | 75                       | 9,7                   | 0                   | NE    | NE                       | NE                    |
| with >=10 patients per arm | 1      | 0,4   | 24                       | 3,1                   | 4       | 25,0  | 702                      | 90,3                  | 2                   | 100,0 | 777                      | 100,0                 |

'<10 patients' category if at least one treatment arm has <10 patients; '>=10 patients' category if all treatment arms have >=10 patients.

Geographical regions: Asia, Rest of the world

'n': Number of centers/countries/regions; "%": Percent of centers/countries/regions compared to overall number of centers/countries/regions

'n of patients randomized': Number of patients randomized in the corresponding category (e.g. Number of patients randomized in centers with <10 pts per arm)

'% randomized patients': Percent of randomized patients compared to overall number of randomized patients (e.g. % of randomized patients in centers with <10 patients per arm compared to overall number of randomized patients)

Program: root/clinical\_studies/RO7191686/share/ACE\_data\_analysis/prod/program/t\_center.sas

Output: root/clinical\_studies/RO7191686/CDT70160/CV40818/data\_analysis/ACE\_sNDA\_DATA/prod/output/t\_center\_ITTIAB.xls

03JUL2020 16:23